

THESIS

WÜRZBURG

1967

**Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg**  
**Direktor: Professor Dr. med. E. Wollheim**

LANE MEDICAL LIBRARY OF  
STANFORD UNIVERSITY  
300 PASTEUR ROAD  
PALO ALTO, CALIFORNIA

**Untersuchungen zur Frage einer Beteiligung des  
sympathisch-vasokonstriktorisches Nervensystems  
bei der Angiotensinwirkung am Menschen**

**Inaugural - Dissertation**

verfaßt und der  
Hohen Medizinischen Fakultät  
der  
Julius-Maximilians-Universität Würzburg  
zur  
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von  
**Karl-Heinz Antonin**  
aus Ratibor

Würzburg 1967



**Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg**  
**Direktor: Professor Dr. med. E. Wollheim**

**Untersuchungen zur Frage einer Beteiligung des  
sympathisch-vasokonstriktorisches Nervensystems  
bei der Angiotensinwirkung am Menschen**

**Inaugural - Dissertation**

verfaßt und der  
Hohen Medizinischen Fakultät  
der  
Julius-Maximilians-Universität Würzburg  
zur  
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von  
**Karl-Heinz Antonin**  
aus Ratibor

**Würzburg 1967**

Referent: Professor Dr.med. Hans Jürgen Kuschke

Korreferent: Professor Dr.med. Ernst Wollheim

Tag der Promotion: 7. 2. 68

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der  
Universität Würzburg

In Dankbarkeit meinen lieben Eltern



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA40153518\\_0219](https://archive.org/details/IA40153518_0219)

## INHALTSVERZEICHNIS

|                                | Seite  |
|--------------------------------|--------|
| Einführung und Problemstellung | 1      |
| Material und Methodik          | 6      |
| Ergebnisse                     | 17     |
| Diskussion                     | 32     |
| Zusammenfassung                | 43     |
| Literaturverzeichnis           | I-XIII |



## EINFÜHRUNG UND PROBLEMSTELLUNG

1898 wurde von TIGERSTEDT und BERGMAN die blutdrucksteigernde Wirkung von Nierenrindenextrakten beschrieben (115). Das blutdrucksteigernde Agens wurde Renin genannt. Renin ist ein hochmolekularer, thermolabiler, nicht dialysierbarer Eiweißkörper. Es wird vorwiegend in der Nierencortex in den juxtaglomerulären Zellen der vas afferens oder in den Zellen der Macula densa im distalen Tubulus gebildet (17, 18, 54, 55). Die in den juxtaglomerulären Zellen gefundenen Granula stellen wahrscheinlich nur eine Speicherungsform dar (50).

40 Jahre nach der Entdeckung konnten unabhängig voneinander BRAUN-MENENDEZ und PAGE (91) zeigen, daß Renin selbst keinen vasoaktiven Effekt besitzt, sondern als Ferment auf ein zu den  $\alpha_2$ -Globulinen gehörendes spezifisches Bustrat - Angiotensinogen - einwirkt. Dabei wird von dem inaktiven Angiotensinogen das aktive Angiotensin proteolytisch abgespalten. SKEGGS beobachtete dann, daß Renin von Angiotensinogen - wahrscheinlich durch Spaltung einer Leucyl-Leucyl-Brücke - zuerst ein inaktives Dekapeptid - Angiotensin I - freisetzt. Dieses wird dann seinerseits durch ein noch unbekanntes Plasmaenzym - Converting Enzym - in Gegenwart von Chloridionen unter Abspaltung einer endständigen Histidyl-Leucin-Gruppe in das blutdrucksteigernde Oktapeptid Angiotensin II überführt (73, 111, 108). Angiotensin II wird entweder durch unspezifische Polypeptidasen (50, 16) - z.B. Chymotrypsin, Trypsin, Pepsin - oder durch eine in Niere, Leber, Plasma und Erythrozyten nachgewiesene spezifische Angiotensinase (49, 65, 8) rasch zu inaktiven Aminosäurekomplexen abgebaut.

Der Isolierung (109, 106, 107) und Aufdeckung der Aminosäuresequenz sowohl von Angiotensin I (30, 31, 109, 110, 93) als auch von Angiotensin II (73, 112) folgte bald die Synthese. 1956 gelang es einer schweizer (100, 103) und einer amerikanischen (24, 25) Forschergruppe unabhängig von-

einander, erstmals Angiotensin synthetisch herzustellen. Pharmakologische Untersuchungen ergaben weitgehende Übereinstimmung des synthetischen mit dem extraktiv gewonnenen Angiotensin II.

Während man anfangs im Renin-Angiotensin-Mechanismus im Anschluß an die Untersuchungen von GOLDBLATT (46, 47), der im Tierexperiment durch Drosselung einer A. renalis einen Hochdruck hervorrufen konnte, dessen Genese auf eine erhöhte Reninausschüttung zurückgeht, in erster Linie einen pathologischen Vorgang sah, der bei verminderter Nierendurchblutung auftritt, werden heute Renin und Angiotensin als Substanzen von primär physiologischer Bedeutung angesehen. Dabei werden auf Grund der bis heute vorliegenden Untersuchungsergebnisse folgende Wirkungen diskutiert:

1. Beteiligung an der Regulation der Homöostase des Blutdruckes,
2. eine spezifische Wirkung bei der Regulation der Nierendurchblutung (13, 49, 82, 83, 114),
3. Beeinflussung der tubulären Nierenfunktion, speziell der NaCl Ausscheidung (2, 12, 29, 49, 69, 95, 114),
4. Steuerung der Aldosteron-Sekretion (2, 8, 9, 28, 41, 42, 70, 102).

Im Vordergrund der Wirkungen von Angiotensin II steht die Vasokonstriktion, die bereits bei kleinsten Dosen zu einem nachweisbaren Blutdruckanstieg führt. Zahlreiche Untersuchungen an Tieren und Menschen ergaben, daß Angiotensin durch Kontraktion der glatten Gefäßmuskulatur den Blutdruck steigert. Dabei erwies sich Angiotensin II als ein "over - all - Vasokonstriktor" mit einer Erhöhung des peripheren Widerstandes im Bereich der Arteriolen (3, 12, 14, 45, 51, 84). Das Herzminutenvolumen bleibt unter Angiotensingaben weitgehend konstant (75) oder sinkt sogar leicht ab (56). Die Herzfrequenz ist in Form einer Sinusbradycardie verlangsamt (6, 10, 11, 24, 57), wahrscheinlich über eine reflektorische Erhöhung des Vagustonus, da sie durch Vagotomie (24) oder Atropin (45, 14) aufgehoben werden kann.

Bereits frühzeitig fiel eine weitgehende Gleichheit (49, 91) in der Wirkung von Angiotensin und dem sympathischen Überträgerstoff Noradrenalin auf die wesentlichen Kreislaufparameter Herzminutenvolumen, Blutdruck und peripheren Widerstand auf. Doch innerhalb einer großen qualitativen Übereinstimmung finden sich quantitative Unterschiede.

Auffällig ist einmal die weitaus stärkere pressorische Wirkung von Angiotensin; zur gleichstarken Erhöhung des Blutdruckes werden die doppelte bis zehnfache Menge von Noradrenalin benötigt (3, 6, 11, 14, 45, 56). Beide Substanzen wirken nahezu ausschließlich über eine Zunahme des peripheren Gefäßwiderstandes, wobei der periphere Gesamtwiderstand unter Angiotensin stärker gesteigert ist als unter Noradrenalin (56). Das schließt aber nicht aus, daß einzelne Gefäßbezirke - z.B. der Skelettmuskulatur (14) - durch Noradrenalin mehr beeinflusst werden. Die durch Angiotensin ausgelöste Vasokonstriktion äußert sich im Gegensatz zu Noradrenalin besonders an den Gefäßen der Haut und des Splanchnicusgebietes, denen dabei eine besondere Rolle in der Erhöhung des Gesamtwiderstandes zukommt (14).

Sowohl Angiotensin als auch Noradrenalin zeigen eine lineare dosisabhängige systolische Drucksteigerung (3); dagegen ist die diastolische Dosis - Wirkungsbeziehung von Noradrenalin nicht mehr linear sondern asymptotisch gekrümmt. Daraus resultiert bei steigender Dosis unter Noradrenalin eine kontinuierlich anwachsende Blutdruckamplitude, während sie unter Angiotensin praktisch unverändert bleibt.

Auch in ihrer cardialen Wirkung unterscheiden sich beide Substanzen quantitativ. So wird die Herzleistung durch Noradrenalin stärker als durch Angiotensin erhöht (56). Dagegen führen beide Stoffe bei äquipressorischen Dosen zu einer gleichstarken Bradycardie. Veränderungen im EKG sind beim Menschen infolge der niedrigen Dosierung selten und dann nur geringfügig (56, 75). Beim Hund dagegen fanden BOCK (11) sowie MEESMANN und Mitarbeiter (84) bei der Applikation von Noradrenalin ausgeprägte EKG - Veränderungen, wie etwa Rhythmusstörungen,

ventrikuläre Extrasystolen, vorübergehende Vorhof - Kammer - Dissoziationen, Veränderungen der T - Zacke und der ST - Strecke. Vergleichbare Störungen waren unter Angiotensin selten. Auffälliger dagegen ist das unterschiedliche Verhalten der Herzkranzgefäße auf Noradrenalin und Angiotensin. So führt Noradrenalin zu einer Dilatation, Angiotensin dagegen zu einer Konstriktion der kleinen Coronargefäße (86, 125). Diesen insgesamt doch relativ geringen Unterschieden steht die weitgehende Ähnlichkeit in der Wirkung auf die physikalischen Kreislaufgrößen gegenüber. Das führte bald zu der Frage, ob nicht etwa Angiotensin - wenn auch vielleicht nur zum Teil - über eine Freisetzung von endogenen Brenzkatechinaminen aus den Speichern in den postganglionären terminalen sympathischen Nervenendigungen oder aus dem Nebennierenmark wirkt.

Die experimentellen Ergebnisse zu dieser Fragestellung sind bis jetzt noch reichlich widerspruchsvoll (5, 7, 21, 35, 36), zudem wurden fast alle Untersuchungen am Tier vorgenommen, und es ist fraglich, wie weit sich die tierexperimentellen Befunde auf den Menschen übertragen lassen.

FELDBERG und LEWIS (35, 36) konnten zum Beispiel an der Katze zeigen, daß eine Angiotensin - Injektion in die Aorta abdominalis zu einer Ausschüttung von Nebennierenmarkhormonen - insbesondere von Adrenalin - führt. Der Effekt wurde indirekt über Kontraktionen der denervierten Nickhaut beobachtet. STASZEWSKA-BARCZAK und VANE (113) kamen bei einer Wiederholung der Versuche zu den gleichen Ergebnissen. Aber bereits eine intravenöse Applikation von Angiotensin II verminderte den catecholaminfreisetzenden Effekt auf etwa ein Zehntel. Eine intraarterielle Dauerinfusion führte darüberhinaus nur in den ersten 5 - 10 Minuten zu einer Catecholaminausschüttung. Schließlich beobachteten sie bei gleicher Versuchsanordnung beim Hund eine weitaus schwächere Ansprechbarkeit als bei der Katze. Über einen

gleichen Modus soll nach den Beobachtungen von LEWIS und KENT (74) Angiotensin II auch das Ganglion cervicale superius bei der Katze stimulieren.

BICKERTON und BUCKLEY (7) erzeugten beim Hund in einem Experiment im gekreuzten Kreislauf durch Angiotensin II einen über eine Stimulierung des zentralen Nervensystems ausgelösten Blutdruckanstieg. LIEBAU, DISTLER und WOLFF wiesen am Aortenstreifenpräparat von Ratten nach Angiotensinbespülung eine signifikante Abnahme des Noradrenaliningehaltes in der Gefäßwand nach (78). Und auch JOHNSON und Mitarbeiter (58) nehmen auf Grund ihrer Untersuchungen am Menschen an, daß Angiotensin II - wenigstens teilweise - über eine Erhöhung des Sympathicustonus wirkt.

Die Frage nach einer indirekten vasokonstriktorischen Wirkung von Angiotensin II über eine Noradrenalin - Freisetzung - sei es zentral gesteuert oder lokal an den terminalen Sympathicusfasern - ist im Zusammenhang mit der Genese und Aufrechterhaltung der menschlichen Bluthochdruckformen von großem Interesse. Denn letztlich ist der Aktivitätszustand des sympathischen Nervensystems für jede Form der Hypertonie von Bedeutung, wie gerade auch die Hochdrucktherapie mit Rauwolfia-, Alpha-Methyl-Dopa- oder mit Guanethidin - Präparaten zeigt.

Da eine vermehrte Aktivität des sympatho-adrenalen Systems zu einer vermehrten Ausschüttung von Catecholaminen führt, versuchten wir in den vorliegenden Untersuchungen am Menschen nachzuprüfen, ob während einer Angiotensin II-Infusion der Plasma - Catecholaminspiegel erhöht ist, wie es beim Hund von PEACH, CLINE und WATTS (92) beschrieben wurde. Ferner untersuchten wir, ob nach Gaben von Guanethidin, das einmal über eine Blockierung der Catecholamin - Abgabe aus den Speichern im postganglionären Anteil des Sympathicus, zum anderen über eine Verarmung des Gewebes an Noradrenalin wirkt, der vasopressorische Effekt von Angiotensin beeinflußt wird.

## MATERIAL UND METHODIK

### a) Versuchspersonen und -Anordnung

Insgesamt wurden von uns 65 Untersuchungen an 55 Versuchspersonen durchgeführt, im einzelnen an 16 Normotonen, an 9 labil- und 13 fixiert-essentiellen Hypertonikern, an 2 Patienten in der malignen Phase des Bluthochdrucks, an 8 Hochdruckkranken mit renaler Aetiologie und 6 Hypotonikern. Bei einem Patienten war die Genese des Hochdrucks nicht geklärt.

Als Schwankungsbreite des normalen Blutdruckes nahmen wir nach WOLLHEIM und MOELLER (121) Werte von systolisch 110 - 140 mm Hg und diastolisch von 70 - 90 mm Hg an. Blutdruckwerte oberhalb und unterhalb dieser Grenzen sind demzufolge als pathologisch anzusehen.

Im einzelnen wurden die Versuchspersonen nach folgenden Gesichtspunkten klassifiziert:

#### Normotone:

Herz- und kreislaufgesunde Personen, die in ihrer Anamnese weder Nieren- noch Lebererkrankungen aufwiesen.

#### Labil-essentielle Hypertoniker:

Blutdruckwerte nur vorübergehend erhöht, essentielle Hypertonie per exclusionem diagnostiziert.

#### Fixiert-essentielle Hypertoniker:

Blutdruck beständig erhöht, Diagnose per exclusionem.

#### Maligne Hypertonie:

Diastolische Blutdruckwerte über 120 mm Hg, progredienter Verlauf, Fundus hypertonicus IV, Papillenoedem.

#### Renale Hypertonie:

Patienten mit Bluthochdruck und chronischen Nierenerkrankungen, z. B. chronische Glomerulonephritis oder Pyelonephritis.

#### Hypotonie:

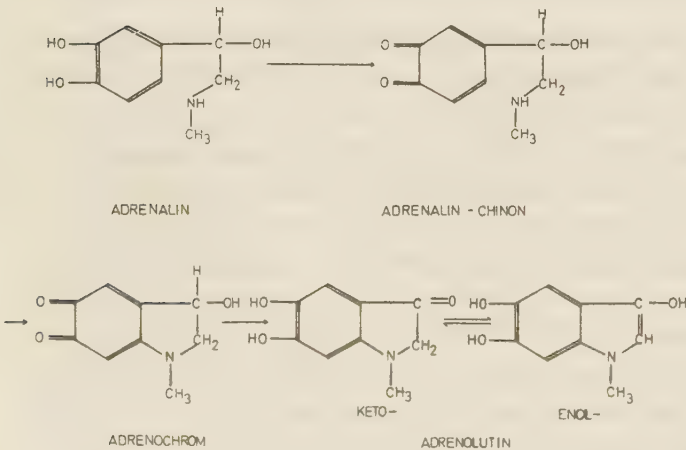
Blutdruck beständig unter 105/65 mm Hg, entweder konstitutionell oder symptomatisch im Gefolge anderer Erkrankungen.

Soweit möglich, wurde eine antihypertensive Therapie bei den Patienten für ein paar Tage vor dem Versuch unterbrochen. Um jede Irritation des Sympathicus weitgehend auszuschalten, wurde bei den Untersuchungen auf grundumsatzähnliche Bedingungen geachtet.

Alle Untersuchungen wurden mit dem synthetischen Val<sub>5</sub>-Hypertensin CIBA durchgeführt. Die Applikation erfolgte stets intravenös als Dauerinfusion in eine V. cubitalis in Form des von KAPLAN und Mitarbeitern angegebenen Angiotensin - Infusions - Tests (61, 62). Die Infusionslösungen wurden stets frisch hergestellt. Die infundierte Angiotensin - Menge wurde möglichst exakt aus der Tropfenzahl pro Minute berechnet und bezogen auf Körpergewicht und Zeiteinheit als Dosis bestimmt, die nötig war, um einen konstanten diastolischen Blutdruckanstieg von 20 mm Hg über den Ausgangswert zu erreichen.

Jeder Versuch wurde eingeleitet mit einer reinen Glukose - Infusion (5 %ige Glukose - Lösung). Während der einzelnen Perioden des Versuches wurde laufend der Blutdruck unblutig mit der Manschetten - Methode nach RIVA - ROCCI und der Puls palpatorisch gemessen. Sobald sich der Blutdruck auf ein konstantes Niveau eingependelt hatte, wurde die erste Blutprobe entnommen. Anschließend wurde die Glukose - Infusion gegen eine Angiotensin - Infusion (0,5 mg Hypertensin CIBA gelöst in 500 ml einer 5 %igen Glukose - Lösung) ausgetauscht. Durch Veränderung der Tropfenzahl pro Zeiteinheit wurde der Pressoreffekt variiert, bis ein diastolischer Blutdruckanstieg von 20 mm Hg erreicht war. Wenn sich der Blutdruck bei unveränderter Dosis wenigstens über 5 - 10 Minuten konstant auf dem erhöhten Niveau gehalten hatte, entnahmen wir die 2. Blutprobe aus der V. cubitalis des anderen Armes. Bereits einige Zeit vorher wurde die Kanüle gelegt, um den Plasma-catecholaminspiegel möglichst wenig durch psychische Momente wie Aufregung oder Schmerz zu beeinflussen. Durch wiederholte Spülungen mit einem Gemisch aus Heparin und physiologischer Kochsalzlösung wurde die Kanüle freigehalten.

Nach der Entnahme der 2. Blutprobe wurde die Angiotensin - Infusion abgebrochen und, nachdem der Blutdruck zum Ausgangswert zurückgekehrt war - in der Regel etwa nach 5 Minuten - in den meisten Fällen noch eine 3. Blutprobe entnommen. Zur Bestimmung der Plasma-catecholamine wurde die fluorometrische Methode verwandt. Diese Methode basiert auf der Trihydroxyindol - Reaktion: Adrenalin und Noradrenalin werden zu Adrenochrom und Noradrenochrom oxydiert, die sich im alkalischen Milieu zu den stark fluoreszierenden Trihydroxyindolen Adrenolutin und Noradrenolutin umlagern, die dann fluorometrisch bestimmt werden. Der Oxydationsvorgang läuft für Adrenalin - und entsprechend für Noradrenalin - in folgender Weise ab (118):



Die fluoreszierenden Produkte Adrenolutin und Noradrenolutin sind relativ instabil, können aber durch Zugabe eines Antioxydans für einige Zeit stabilisiert werden. Im Prinzip gingen wir nach der von HÄGGENDAL (53) angegebenen Methode vor, die sich besonders für die Bestimmung kleiner Plasmakonzentrationen der Catecholamine eignet. Sie wurde in einigen Punkten gering modifiziert und abgekürzt. Zur Fluoreszenzmessung diente ein AMINCO - BOWMAN - Spektrophotofluorometer.

#### b) Behandlung der Blutproben

In einer 20 ml Spritze wurden zu 2 ml Antikoagulans (= 1 g EDTA-Na ad 100 ml physiologischer Kochsalzlösung) 18 ml Blut aufgezogen und gut durchgemischt. Von diesem Gemisch wurde eine Probe zur Bestimmung des Hämatokrits entnommen. Der Inhalt der Spritze wurde dann auf zwei Zentrifugengläser gleichmäßig verteilt, die in einem mit Eiswasser angefüllten Behälter standen. Anschließend wurden sie in einer Kühlzentrifuge bei +4°C 20 Minuten bei 3000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert. Danach wurde der Überstand abgehoben und gemessen.

Die effektive Plasmamenge jeder Blutentnahme wurde aus dem gesamten abhebbaren Überstand nach dem Zentrifugieren des Blut - Antikoagulans - Gemisches nach einer von WEIL-MALHERBE angegebenen Formel berechnet:

effektive Plasmamenge =

$$\frac{\text{Gesamt ml in der Spritze (20 ml)} - \frac{\text{dto} \cdot \text{Hkt}}{100} - \text{ml Antikoagulans (2 ml)}}{\text{Gesamt ml in der Spritze (20 ml)} - \frac{\text{dto} \cdot \text{Hkt}}{100}} \times \text{gesamt abhebbarer Überstand}$$

Nach dem Abheben wurde das Plasma durch Zugabe eines 1/10 Vol. 5 n Perchloressigsäure enteiweißt und anschließend etwa 8 Minuten bei 3000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert. Der Überstand wurde dann in ein weiteres Zentrifugenglas abgegossen, mit 5 n Kaliumcarbonat

etwa auf ein pH von 4,5 (Kontrolle mit pH - Papier) gebracht und im Tiefkühlfach eingefroren. Der saure Überstand nach der Deproteinisierung kann nach den Beobachtungen von VENDSALU (118) und HÄGGENDAL (53) für einige Wochen im Tiefkühlfach aufbewahrt werden, ohne daß eine Zerstörung der Catecholamine nachweisbar wäre.

Zum Konzentrieren und zur Reindarstellung der Catecholamine benutzen wir Ionenaustauscher. Als Austauscher diene ausschließlich DOWEX 50 W-X8, mesh 200 - 400, nachdem die feinsten Partikel durch wiederholtes Waschen entfernt worden waren.

#### c) Vorbereitung des Ionenaustauschers:

DOWEX 50 W-X8, mesh 200 - 400

Aufschwemmen des Harzes in 5-facher Wassermenge, dann 10 Minuten rühren mittels Magnetrührer, absetzen lassen und trüben Überstand verwerfen. Diesen Vorgang 3 x wiederholen. Zum Harz in etwa 10 Minuten unter ständigem Rühren 2n HCl in 1 Vol. Wasser zugeben, Rühren für eine Stunde fortsetzen, absetzen lassen, Überstand dekantieren, Harz reichlich 5 mal mit Wasser waschen. Überführen in die Na - Form durch langsames Zugeben von 5 Vol. 5 n NaOH innerhalb von 10 Minuten. 1/2 Stunde rühren. Nach Absetzen dekantieren. Mehrmals mit Aqua bidest. waschen. Rückführen in die saure Form wie oben.

#### d) Präparation der Säulen zur Isolierung der Catecholamine:

Säulendurchmesser 4 mm.

Die Glaswolle am Säulenauslauf wurde mit etwas Aqua bidest. angefeuchtet, anschließend wurde der Austauscher mit einer 2 ml Pipette etwa 3,5 cm hoch gleichmäßig eingeschwemmt. Danach spülen wie folgt:

1. 10 ml 2 n HCl
2. 15 ml Aqua bidest. mit 1 ‰ EDTA - Zusatz
3. 15 ml 1/10 n Phosphatpuffer, mit Zusatz von 1 ‰ EDTA, pH 6,5  
bzw. soviel Puffer, bis pH am Säulenauslauf etwa 6,5

4. 15 ml Aqua bidest. mit 1 ‰ EDTA - Zusatz
5. Plasma - Extrakt (mit 5 n Kaliumcarbonat auf pH 6,5 gebracht)
6. 20 ml Aqua bidest. mit 1 ‰ EDTA - Zusatz
7. Eluieren mit 1 n HCl

4 ml Eluat wurden in einem graduierten Zentrifugenröhrchen aufgefangen. Eluat über einem pH von 2,5 - dh die ersten Tropfen - wurden verworfen (Kontrolle mit pH - Papier). Nach Angaben von VENDSALU (118) können die eingefrorenen Eluate wenigstens für eine Woche ohne Aktivitätsverlust aufbewahrt werden.

#### e) Oxydation der Catecholamine:

Die Catecholaminmessungen erfolgten gegen einen jeweils frisch angesetzten NA - Standard (0,1 µg NA), der wie Plasma-Proben behandelt wurde. Diese 0,1 µg und ihr ablesbarer Ausschlag auf dem Spektrophotofluorometer abzüglich der Extinktion des Reagensleerwertes wurden in Beziehung gesetzt zu der in der Probe vermuteten Catecholamin-Menge (= X) und der Differenz von Eluatwert und Eluatleerwert:

$$\frac{0,1 \text{ µg CA}}{\text{Standardwert} - \text{Reagensleerwert}} = \frac{X (\text{µg CA in der Probe})}{\text{Eluatwert} - \text{Eluatleerwert}}$$

Man muß weiter berücksichtigen, daß nur 2 ml des Eluates oxydiert und damit die Catecholamine bestimmt wurden. Unter Beachtung des Verhältnisses der oxydierten Probe (2 ml) und der Gesamteluatmenge wird die Catecholamin - Konzentration in 1000 ml Plasma wie folgt berechnet:

$$\text{CA in 1000 ml Plasma} = \frac{X \cdot 1000 \cdot \text{Gesamteluatmenge}}{\text{effektive Plasmamenge} \cdot 2}$$

Für die Oxydation wurden folgende Reagentien benötigt:

NA - Standard; Stammlösung von 0,1 mg/ml wurde auf

1 µg/ml (1 : 100) verdünnt

1/10 n Phosphatpuffer, pH 6,5

Kaliumferrizyanid, 0,25 %

Natronlauge, 20 %

BAL - Na - Sulfit - Gemisch

Das Gemisch wurde jeweils erst kurz vor der Oxydation hergestellt (ist nur 2 Stunden haltbar) und zwar aus 4 ml gesättigter Na-Sulfit-Lösung (5 g Na-Sulfit gelöst in 10 ml Aqua bidest.) und 20  $\mu$  BAL.<sup>+</sup> Zum Abmessen der geringen Menge BAL wurden Mikrocaps verwendet (Drumond Scientific Company). Die Na-Sulfit-Lösung muß spätestens nach 5 Tagen neu angesetzt werden.

Ansatz:

|                                    | Eluat | Eluat-Leerwert | Reagens<br>Leerwert | NA-Standard |
|------------------------------------|-------|----------------|---------------------|-------------|
| NA                                 | -     | -              | 0,1                 | 0,1         |
| Puffer                             | 0,30  | 0,30           | 0,30                | 0,30        |
| H <sub>2</sub> O                   | -     | -              | 1,9                 | 1,9         |
| Eluat                              | 2,0   | 2,0            | -                   | -           |
| K <sub>3</sub> Fe(CN) <sub>6</sub> | 0,1   | 0,1            | 0,1                 | 0,1         |
| BAL - Na-Sulfit                    | 0,2   | 0,2            | 0,2                 | 0,2         |
| NaOH                               | 0,3   | 0,3            | 0,3                 | 0,3         |

Die Oxydation erfolgte in Zentrifugengläsern.

Im einzelnen gingen wir in folgender Weise vor:

Kurz vor Beginn des Ansatzes wurde der pH des Eluates mit 5 n Kaliumcarbonat auf 6,5 eingestellt (Kontrolle mit pH - Papier), und die Menge des neutralisierten Eluates gemessen. Sodann erfolgte zuerst die Oxydation der Eluat- und Reagenzleerwerte, im Anschluß daran zeitlich exakt die der eigentlichen Proben.

Eluatleerwert:

0,3 ml Phosphatpuffer wurden einpipettiert, als nächstes 0,2 ml Na-Sulfit-BAL-Gemisch, dazu dann die 2 ml Eluat. Das Ganze wurde gut durchgemischt und dann 0,1 ml Kaliumferricyanid und 0,3 ml Natriumhydroxyd hinzugefügt.

---

+ Für die Überlassung von BAL danke ich dem Chemiewerk HOMBURG, Frankfurt/Main.

#### Reagensleerwert:

Dieser wurde wie der Eluatleerwert behandelt, nur daß an Stelle des Eluates 1, 9 ml  $H_2O$  + 0, 1 ml des frisch hergestellten NA-Standards einpipettiert wurden.

#### Eluatwert:

Zu 0, 3 ml Phosphatpuffer und 2 ml des neutralisierten Eluates wurden 0, 1 ml Kaliumferricyanid einpipettiert. Nach genau 3 Minuten (mit der Stoppuhr gemessen) wurde die Oxydation durch Hinzufügen von 0, 2 ml des BAL-Na-Sulfit-Gemisches und von 0, 3 ml Natriumhydroxyd unterbrochen.

#### NA - Standard:

Hier wurde wiederum an Stelle des Eluates 1, 9 ml Aqua bidest. + 0, 1 ml NA -Standard verwendet, ansonsten wurde wie bei den Eluatwerten verfahren.

Nach etwa 15 Minuten - vom Beginn der Oxydation an - wurden alle Werte am AMINCO - BOWMAN - Spektrophotofluorometer abgelesen, und zwar bei einer Aktivierungswellenlänge von 395 m $\mu$  und einer Fluoreszenzwellenlänge von 540 m $\mu$ . Für alle Versuche wurden konstante Empfindlichkeits- und Sensibilitätsstufen eingehalten.

#### f) Vergleichsbestimmungen

Um die Genauigkeit der Methode zu prüfen, entnahmen wir 6 Versuchspersonen je 40 ml Blut, das dann in je 2 x 20 ml aufgeteilt und in der oben angegebenen Weise weiterbehandelt wurde. Dabei fanden sich mittlere Differenzen von 10 % und maximal ein Unterschied von 16 % in der Catecholaminkonzentration von 2 korrespondierenden Blutproben (Tabelle 1).

HÄGGENDAL (53) berichtet, daß mit dieser Methode etwa 70 % eines NA-Standards erfaßt werden.

Tabelle 1: Plasmacatecholamin - Vergleichsbestimmungen

| Name   | CA <sub>1</sub> | CA <sub>2</sub> | Diff.   | Diff. in % |
|--------|-----------------|-----------------|---------|------------|
| 1. Br. | 0,24 µg         | 0,27 µg         | 0,03 µg | 15 %       |
| 2. Gr. | 0,32 µg         | 0,32 µg         | 0 µg    | 0 %        |
| 3. Ha. | 0,33 µg         | 0,37 µg         | 0,04 µg | 12 %       |
| 4. Hm. | 0,19 µg         | 0,22 µg         | 0,03 µg | 16 %       |
| 5. Ka. | 0,22 µg         | 0,25 µg         | 0,03 µg | 14 %       |
| 6. Ru. | 0,72 µg         | 0,75 µg         | 0,03 µg | 4 %        |

Mittelwerte: CA<sub>1</sub> = 0,34 µg/1000 ml Plasma

CA<sub>2</sub> = 0,36 µg/1000 ml Plasma

Mittlere Abweichung = 0,03 µg

Maximale Abweichung = 0,04 µg

Mittlere Abweichung in % = 10 %

Maximale Abweichung in % = 16 %

Legende:

CA<sub>1</sub> - 1. Plasmacatecholaminbestimmung

CA<sub>2</sub> - 2. Plasmacatecholaminbestimmung

Diff. - Differenz zw. den beiden Ergebnissen

Diff. in % - Differenz zwischen den beiden Ergebnissen in %

In 59 Versuchen fanden wir im Mittel als Basiswert eine Konzentration von  $0,24 \pm 0,14$  µg Catecholamin pro 1000 ml Plasma. Legt man zugrunde, daß damit, wie oben angeführt, 70 % des Catecholamingehaltes erfaßt wurden, so gelangt man rechnerisch - wie es auch HÄGGENDAL angibt - in guter Übereinstimmung mit den Befunden von VENDSALU (118) -  $0,30$  µg und HÄGGENDAL (53) -  $0,30 \pm 0,11$  µg zu einer korrigierten Plasmacatecholaminkonzentration von  $0,33 \pm 0,19$  µg/1000 ml Plasma.

g) Angiotensin - Infusionswiederholung nach Guanethidin:

Um eine etwaige Änderung der Sensibilität auf Angiotensin II nach Guanethidin - Behandlung nachzuprüfen, wiederholten wir den Angiotensin - Infusionstest in der oben angegebenen Weise, nachdem die Versuchspersonen - 6 Hochdruckpatienten - für einige Tage mit Guanethidin-Präparaten (Ismelin oder Envacar) vorbehandelt worden waren.

Bis auf den Patienten 2 (Tabelle 4), der unter einer Dauertherapie mit Envacar stand, die für den Wiederholungsversuch für einige Tage ausgesetzt wurde, prämedizierten wir nach folgendem Schema:

am 2. Tag vor der Wiederholungsinfusion - 1 x 12,5 mg Guanethidin  
am 1. Tag vor der Wiederholungsinfusion - 3 x 12,5 mg Guanethidin  
am Tag der Wiederholungsinfusion - 1 x 37,5 mg Guanethidin

Zur Bestimmung der normalen Streubreite bei Wiederholungen des Angiotensin - Infusions - Testes führten wir an 7 Versuchspersonen nach einigen Tagen bis Wochen eine Zweitinfusion unter der Erstinfusion möglichst analogen Bedingungen aus. Die Ergebnisse beider Teste (Tabelle 2) stimmen weitgehend überein:

Angiotensin II - Verbrauch beim 1. Versuch im Mittel  $10,0 \pm 4,4$  ng/kg/min, bei der Wiederholungsinfusion  $9,8 \pm 4,2$  ng/kg/min ( $P > 0,9$ ), bei einer maximalen Abweichung von 1,2 ng/kg/min und einer mittleren von 0,6 ng/kg/min.

Tabelle 2:

Angiotensin II - Infusionen

Reproduktionsversuche

| Name      | Alter | Angio <sub>1</sub> | RR <sub>1</sub> | Angio <sub>2</sub> | RR <sub>2</sub> | Diff.   |
|-----------|-------|--------------------|-----------------|--------------------|-----------------|---------|
| 1. An.K.  | 26 J. | 11, 2 ng           | 122/88          | 10, 6 ng           | 112/80          | 0, 6 ng |
| 2. Be.R.  | 24 J. | 9, 5 ng            | 118/70          | 9, 2 ng            | 120/70          | 0, 3 ng |
| 3. Hi.H.  | 23 J. | 8, 1 ng            | 122/78          | 7, 1 ng            | 129/77          | 1, 0 ng |
| 4. Mo.A.  | 28 J. | 18, 5 ng           | 150/100         | 17, 7 ng           | 150/98          | 0, 8 ng |
| 5. Sch.B. | 22 J. | 6, 7 ng            | 112/68          | 6, 2 ng            | 112/50          | 0, 5 ng |
| 6. St.M.  | 24 J. | 7, 9 ng            | 114/70          | 9, 1 ng            | 114/70          | 1, 2 ng |
| 7. Tr.O.  | 22 J. | 8, 4 ng            | 132/60          | 8, 5 ng            | 130/68          | 0, 1 ng |

maximale Abweichung: 1, 2 ng/kg/min

mittlere Abweichung: 0, 64 ng/kg/min

Legende:

Angio<sub>1</sub> - erster Angiotensin II - Infusionstest, benötigte Dosis

Angio<sub>2</sub> - zweiter Angiotensin II - Infusionstest, benötigte Dosis

Diff. - Differenz der isopressorischen Dosen beider Teste

## ERGEBNISSE

Insgesamt wurden die Resultate aus 59 Einzeluntersuchungen verwertet. Eine Übersicht über alle Befunde gibt die Tabelle 3. Als Ausgangswert fanden wir eine mittlere Catecholamin - Konzentration im venösen Blutplasma von  $0,24 \pm 0,14 \mu\text{g}/1000 \text{ ml}$ , von  $0,22 \pm 0,12 \mu\text{g}/1000 \text{ ml}$  während und von  $0,26 \pm 0,12 \mu\text{g}/1000 \text{ ml}$  nach Absetzen der Angiotensin - Infusion. Bei einem  $P > 0,4$  zwischen dem 1. und 2. bzw. 1. und 3. Befund ist die statistische Übereinstimmung der Werte hoch signifikant.

Auf die einzelnen untersuchten Gruppen bezogen liegen die Ergebnisse wie folgt:

a) Normotone (Tabelle 3a, Diagramm 1)

Mittlere Plasmacatecholamin - Konzentration vor  $0,21 \pm 0,1 \mu\text{g}$ , während  $0,19 \pm 0,08 \mu\text{g}$  und nach der Angiotensin - Infusion  $0,20 \pm 0,09 \mu\text{g}$ .  $P_1 > 0,7$ ;  $P_2 > 0,7$ .

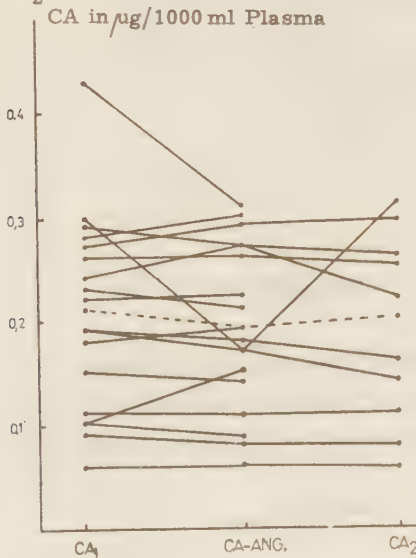


Diagramm 1 : Plasmacatecholamin-Konzentrationen bei Normotonen vor ( $CA_1$ ), während (CA-ANG.) und nach ( $CA_2$ ) einer Angiotensin II-Infusion. (gestrichelt = Mittelwert)

b) fixiert essentielle Hypertoniker (Tabelle 3b, Diagramm 2)

Mittlere Plasmacatecholamin - Konzentration vor  $0,25 \pm 0,16 \mu\text{g}$ ,  
während  $0,15 \pm 0,16 \mu\text{g}$ , und nach der Angiotensin - Infusion  $0,28 \pm 0,11 \mu\text{g}$ .  $P_1 > 0,1$ ;  $P_2 > 0,7$ .

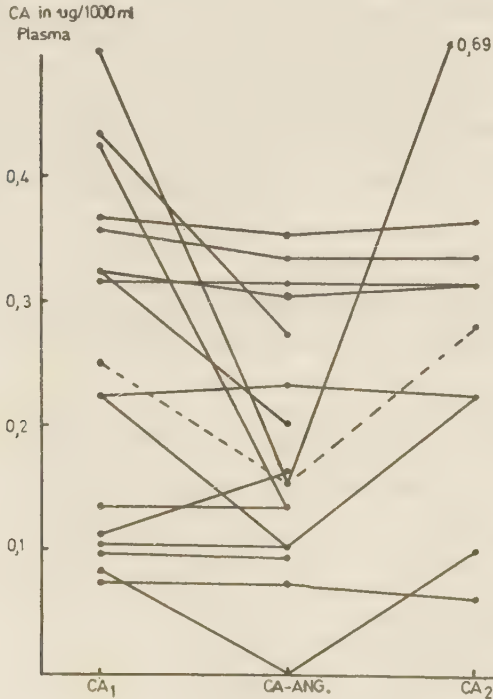


Diagramm 2: Plasmacatecholamin - Konzentrationen bei fixiert -  
essentiellen Hypertonikern vor (CA<sub>1</sub>), während  
(CA - Ang.) und nach (CA<sub>2</sub>) einer Angiotensin II -  
Infusion.  
gestrichelt - Mittelwert

c) labil essentielle Hypertoniker (Tabelle 3c, Diagramm 3)

Mittlere Plasmacatecholamin - Konzentration vor  $0,22 \pm 0,13 \mu\text{g}$ ,  
während  $0,24 \pm 0,14 \mu\text{g}$  und nach der Angiotensin - Infusion  $0,23 \pm$   
 $0,09 \mu\text{g}$ .  $P_1 > 0,9$ ;  $P_2 > 0,9..$

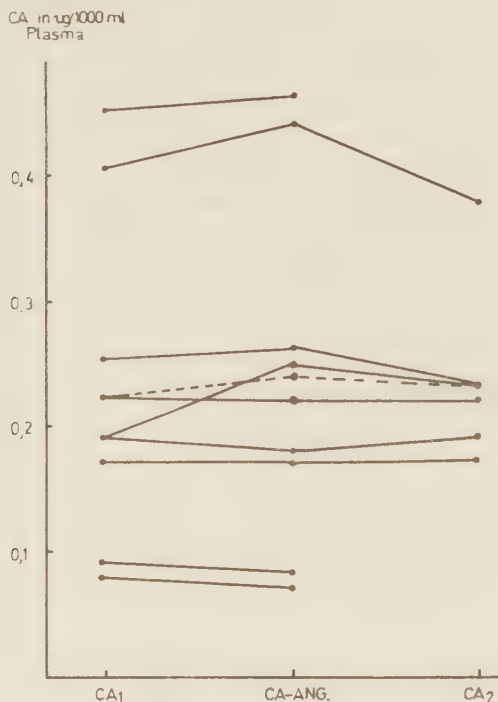


Diagramm 3: Plasmacatecholamin - Konzentrationen bei labil -  
essentiellen Hypertonikern vor (CA<sub>1</sub>), während  
(CA - Ang.) und nach (CA<sub>2</sub>) einer Angiotensin II -  
Infusion.

gestrichelt - Mittelwert

d) renale Hypertoniker (Tabelle 3d, Diagramm 4)

Mittlere Plasmacatecholamin - Konzentration vor  $0,23 \pm 0,13 \mu\text{g}$ ,  
während  $0,23 \pm 0,10 \mu\text{g}$  und nach der Angiotensin - Infusion  $0,21 \pm$   
 $0,08 \mu\text{g}$ .  $P_1 > 0,9$ ;  $P_2 > 0,9$ .

CA in  $\mu\text{g}/1000\text{ml}$   
Plasma

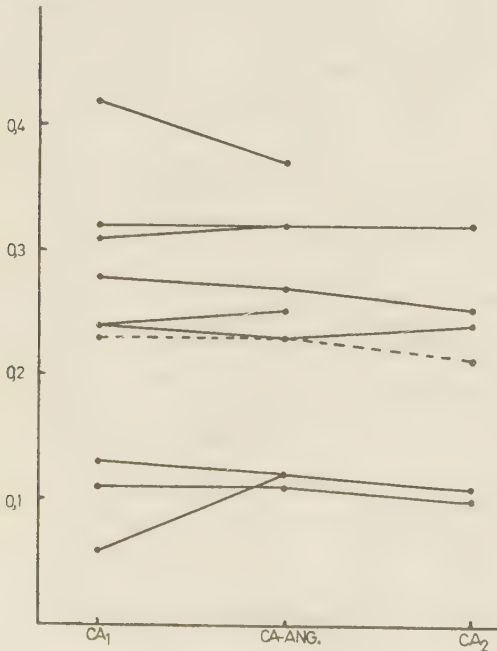


Diagramm 4: Plasmacatecholamin - Konzentrationen bei renalen Hypertonikern vor ( $CA_1$ ), während ( $CA - Ang.$ ) und nach ( $CA_2$ ) einer Angiotensin II - Infusion.  
gestrichelt - Mittelwert

e) Hypotoniker (Tabelle 3e, Diagramm 5)

Mittlere Plasmacatecholamin - Konzentration vor  $0,25 \pm 0,15 \mu\text{g}$ ,  
während  $0,28 \pm 0,20 \mu\text{g}$  und nach der Angiotensin - Infusion  $0,42 \pm$   
 $0,20 \mu\text{g}$ .  $P_1 > 0,7$ ;  $P_2 > 0,2$ .

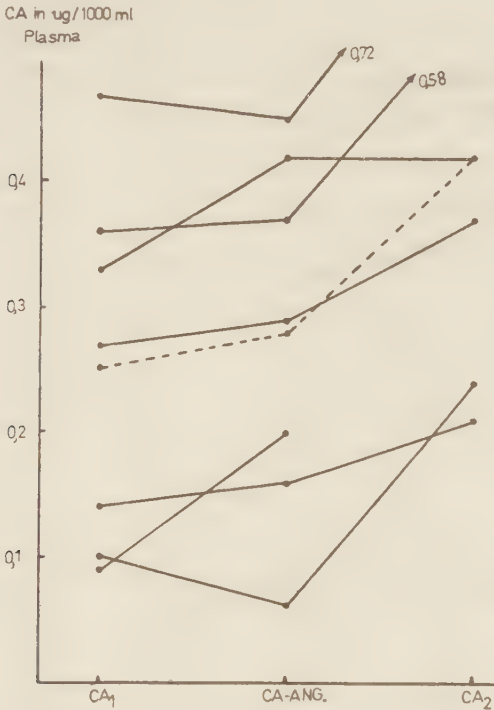


Diagramm 5: Plasmacatecholamin - Konzentrationen bei Hypotonen  
vor (CA<sub>1</sub>), während (CA - Ang.) und nach (CA<sub>2</sub>) einer  
Angiotensin II - Infusion.  
gestrichelt - Mittelwert

Eine Übersicht über alle Befunde, die bei der Angiotensin - Wiederholungsinfusion nach Gabe von Guanethidin erhoben wurden, gibt Tabelle 4 und Diagramm 6.

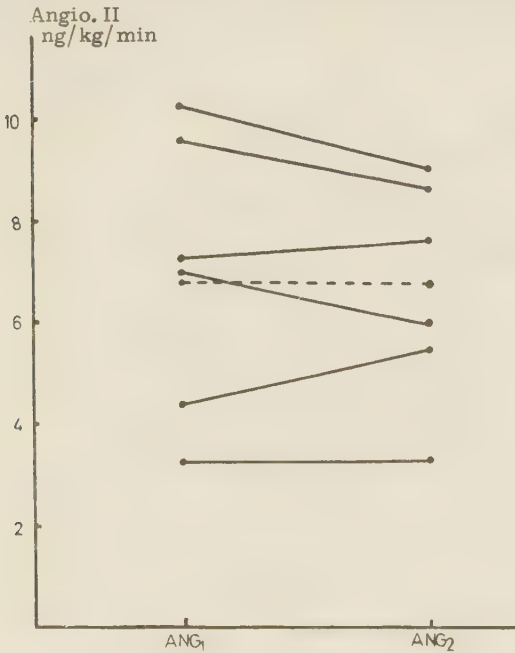


Diagramm 6: Angiotensin II - Verbrauch vor ( $Ang_1$ ) und nach ( $Ang_2$ )  
Guanethidin - Vorbehandlung.  
gestrichelt - Mittelwert

Die isopressorischen Dosen von Angiotensin lagen bei der Erstuntersuchung im Mittel bei  $6,8 \pm 2,5$  ng und nach Guanethidin - Vorbehandlung bei  $6,7 \pm 2,6$  ng/kg/min ( $P > 0,9$ ) mit einer maximalen Abweichung von  $1,1$  ng/kg/min. Ähnliche Werte fanden wir auch bei Angiotensin - Reproduktionsversuchen (Tabelle 2). Einen starken Abfall der Plasma - Catecholamine beobachteten wir nach Guanethidinbehandlung (Tabelle 4, Diagramm 7). Mittlere Konzentration von  $0,27 \pm 0,15$   $\mu$ g vor und von  $0,18 \pm 0,07$   $\mu$ g nach Guanethidingaben.

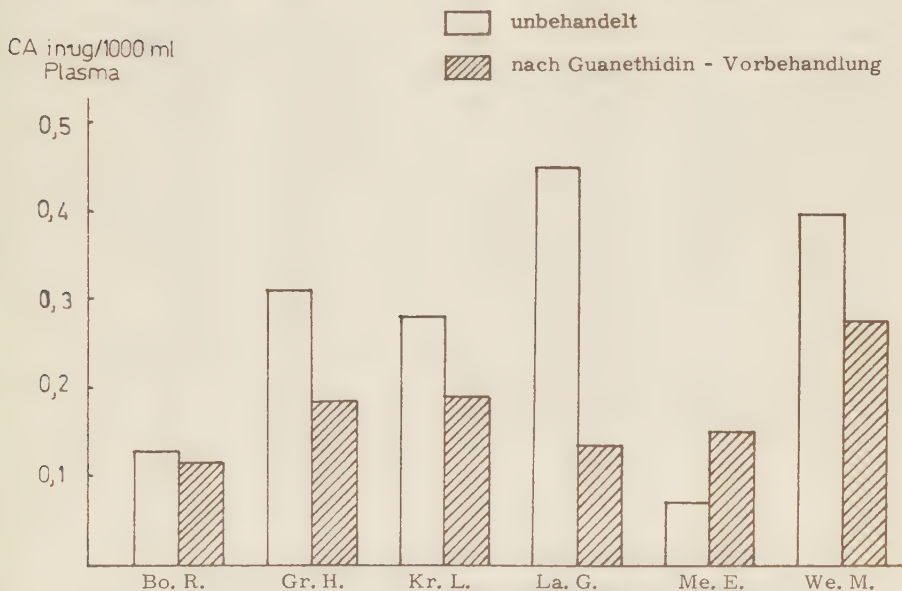


Diagramm 7: Plasmacatecholamin - Konzentrationen vor und nach Guanethidin - Vorbehandlung.

Tabelle 3a

| CA nach Angiotensin II |       |                 | Normotone         |                 |                 |  |
|------------------------|-------|-----------------|-------------------|-----------------|-----------------|--|
| Name:                  | Alter | RR <sub>1</sub> | Puls <sub>1</sub> | CA <sub>1</sub> | RR <sub>2</sub> |  |
| 1. Am.P. ♂             | 37 J. | 124/68          | 88                | 0,29 µg         | 132/88          |  |
| 2. An.K. ♂             | 26 J. | 114/80          | 64                | 0,30 µg         | 122/100         |  |
| 3. Be.R. ♂             | 24 J. | 118/70          | 80                | 0,18 µg         | 132/90          |  |
| 4. " ♂                 | "     | 120/70          | 68                | 0,19 µg         | 126/90          |  |
| 5. Ce.O. ♂             | 31 J. | 112/86          | 72                | 0,10 µg         | 134/106         |  |
| 6. Ge.E. ♂             | 49 J. | 116/80          | 68                | 0,15 µg         | 144/100         |  |
| 7. Ha.A. ♂             | 23 J. | 120/80          | 80                | 0,22 µg         | 138/105         |  |
| 8. Hi.H. ♂             | 23 J. | 130/78          | 68                | 0,11 µg         | 138/98          |  |
| 9. Ku.HJ. ♂            | 42 J. | 120/74          | 80                | 0,09 µg         | 134/94          |  |
| 10. Li.M. ♂            | 23 J. | 132/62          | 72                | 0,24 µg         | 142/82          |  |
| 11. Lu.E. ♂            | 35 J. | 112/72          | 76                | 0,26 µg         | 134/92          |  |
| 12. Ru.H. ♂            | 51 J. | 108/60          | 52                | 0,06 µg         | 134/80          |  |
| 13. Sch.B. ♂           | 22 J. | 112/68          | 88                | 0,28 µg         | 121/88          |  |
| 14. St.M. ♂            | 24 J. | 114/66          | 60                | 0,43 µg         | 128/86          |  |
| 15. " ♂                | "     | 114/70          | 64                | 0,19 µg         | 122/90          |  |
| 16. Tr.O. ♂            | 22 J. | 130/68          | 64                | 0,27 µg         | 142/88          |  |
| 17. Wi.H. ♂            | 25 J. | 124/75          | 76                | 0,23 µg         | 120/90          |  |
| 18. Wi.G. ♂            | 27 J. | 124/60          | 84                | 0,10 µg         | 130/80          |  |

Legende:

- RR<sub>1</sub> - Ausgangsblutdruck während der reinen Glukose - Infusion
- Puls<sub>1</sub> - Ausgangspulsfrequenz während der reinen Glukose - Infusion
- CA<sub>1</sub> - Catecholaminspiegel während der reinen Glukose - Infusion
- RR<sub>2</sub> - Blutdruck während der Angiotensin II - Infusion
- Puls<sub>2</sub> - Pulsfrequenz während der Angiotensin II - Infusion
- CA-Ang. - Catecholaminspiegel während der Angiotensin II - Infusion
- D<sub>1</sub> - Differenz des Catecholaminspiegels gegenüber dem Ausgangswert
- D<sub>1</sub> in % - Differenz des Catecholaminspiegels gegenüber dem Ausgangswert in %
- RR<sub>3</sub> - Blutdruck nach Absetzen der Angiotensin II - Infusion

| Puls <sub>2</sub> | CA-Ang. | D <sub>1</sub> | D <sub>1</sub> in % | RR <sub>3</sub> | CA <sub>2</sub> | D <sub>2</sub> | D <sub>2</sub> in % |
|-------------------|---------|----------------|---------------------|-----------------|-----------------|----------------|---------------------|
| 80                | 0,27 µg | -0,02 µg       | - 6 %               | 128/68          | 0,26 µg         | -0,03 µg       | -11 %               |
| 64                | 0,18 µg | -0,12 µg       | -40 %               | 112/80          | 0,31 µg         | +0,01 µg       | + 4 %               |
| 60                | 0,19 µg | +0,01 µg       | + 5 %               |                 |                 |                |                     |
| 60                | 0,17 µg | -0,02 µg       | -10 %               | 118/70          | 0,14 µg         | -0,05 µg       | -25 %               |
| 68                | 0,09 µg | -0,01 µg       | -10 %               |                 |                 |                |                     |
| 68                | 0,14 µg | -0,01 µg       | - 7 %               |                 |                 |                |                     |
| 76                | 0,22 µg | 0 µg           | 0 %                 |                 |                 |                |                     |
| 64                | 0,11 µg | 0 µg           | 0 %                 | 126/78          | 0,11 µg         | 0 µg           | 0 %                 |
| 64                | 0,08 µg | -0,01 µg       | -11 %               | 118/74          | 0,08 µg         | -0,01 µg       | -11 %               |
| 60                | 0,27 µg | +0,03 µg       | + 8 %               | 142/68          | 0,22 µg         | -0,02 µg       | - 8 %               |
| 64                | 0,25 µg | -0,01 µg       | - 4 %               | 110/72          | 0,25 µg         | -0,01 µg       | - 4 %               |
| 48                | 0,06 µg | 0 µg           | 0 %                 | 112/60          | 0,06 µg         | 0 µg           | 0 %                 |
| 84                | 0,30 µg | +0,02 µg       | + 7 %               |                 |                 |                |                     |
| 60                | 0,31 µg | -0,12 µg       | -27 %               |                 |                 |                |                     |
| 60                | 0,18 µg | -0,01 µg       | - 5 %               | 112/72          | 0,16 µg         | -0,03 µg       | -16 %               |
| 64                | 0,29 µg | +0,02 µg       | + 8 %               | 128/72          | 0,27 µg         | 0 µg           | 0 %                 |
| 66                | 0,21 µg | -0,02 µg       | - 9 %               |                 |                 |                |                     |
| 80                | 0,15 µg | +0,05 µg       | + 5 %               |                 |                 |                |                     |

- CA<sub>2</sub> - Catecholaminspiegel nach Absetzen der Angiotensin II - Infusion  
D<sub>2</sub> - Differenz des Catecholaminspiegels gegenüber dem Ausgangswert  
D<sub>2</sub> in % - Differenz des Catecholaminspiegels gegenüber dem Ausgangswert in %

Tabelle 3b

CA nach Angiotensin II

| Name:         | Alter | RR <sub>1</sub> | Puls <sub>1</sub> | CA <sub>1</sub> | RR <sub>2</sub> |
|---------------|-------|-----------------|-------------------|-----------------|-----------------|
| 1. Bu. H. ♂   | 52 J. | 194/118         | 64                | 0, 11 µg        | 224/138         |
| 2. Fu. E. ♂   | 48 J. | 158/100         | 80                | 0, 32 µg        | 182/120         |
| 3. Gr. J. ♂   | 53 J. | 156/94          | 64                | 0, 22 µg        | 172/114         |
| 4. La. K. ♂   | 47 J. | 154/96          | 76                | 0, 42 µg        | 166/116         |
| 5. Me. E. ♂   | 44 J. | 182/104         | 60                | 0, 07 µg        | 220/124         |
| 6. Me. E. ♀   | 65 J. | 202/106         | 84                | 0, 10 µg        | 228/126         |
| 7. Mü. A. ♀   | 55 J. | 174/100         | 68                | 0, 08 µg        | 194/120         |
| 8. Po. J. ♂   | 44 J. | 172/106         | 68                | 0, 50 µg        | 186/126         |
| 9. Ra. P. ♂   | 34 J. | 158/110         | 80                | 0, 43 µg        | 172/130         |
| 10. Ro. K. ♂  | 44 J. | 140/96          | 72                | 0, 13 µg        | 156/116         |
| 11. Sch. T. ♂ | 26 J. | 150/98          | 64                | 0, 32 µg        | 164/118         |
| 12. Sch. G. ♂ | 28 J. | 138/90          | 80                | 0, 09 µg        | 156/110         |
| 13. Zo. F. ♂  | 53 J. | 166/104         | 64                | 0, 22 µg        | 224/124         |

maligne Hypertonie

|             |       |         |    |          |         |
|-------------|-------|---------|----|----------|---------|
| 1. Gr. H. ♂ | 38 J. | 206/150 | 88 | 0, 31 µg | 236/170 |
| 2. Ru. R. ♂ | 43 J. | 202/130 | 52 | 0, 35 µg | 242/150 |

Hochdruck unbekannter Ursache:

|               |       |        |    |          |         |
|---------------|-------|--------|----|----------|---------|
| 1. Sch. KH. ♂ | 18 J. | 152/96 | 72 | 0, 36 µg | 164/116 |
|---------------|-------|--------|----|----------|---------|

Legende: siehe Tabelle 3a

| Puls <sub>2</sub> | CA-Ang. | D <sub>1</sub> | D <sub>1</sub> in % | RR <sub>3</sub> | CA <sub>2</sub> | D <sub>2</sub> | D <sub>2</sub> in % |
|-------------------|---------|----------------|---------------------|-----------------|-----------------|----------------|---------------------|
| 64                | 0,16 µg | +0,05 µg       | +45 %               |                 |                 |                |                     |
| 84                | 0,20 µg | -0,12 µg       | -37 %               |                 |                 |                |                     |
| 60                | 0,10 µg | -0,12 µg       | -55 %               | 150/94          | 0,22 µg         | 0 µg           | 0 %                 |
| 72                | 0,13 µg | -0,29 µg       | -69 %               |                 |                 |                |                     |
| 64                | 0,07 µg | 0 µg           | 0 %                 | 180/104         | 0,06 µg         | -0,01 µg       | -14 %               |
| 88                | 0,10 µg | 0 µg           | 0 %                 |                 |                 |                |                     |
| 68                | 0,00 µg | -0,08 µg       | -100 %              | 174/100         | 0,10 µg         | +0,02 µg       | +25 %               |
| 64                | 0,15 µg | -0,35 µg       | -70 %               | 168/106         | 0,69 µg         | +0,19 µg       | +38 %               |
| 76                | 0,27 µg | -0,16 µg       | -37 %               |                 |                 |                |                     |
| 72                | 0,13 µg | 0 µg           | 0 %                 |                 |                 |                |                     |
| 60                | 0,30 µg | -0,02 µg       | - 6 %               | 140/98          | 0,31 µg         | -0,01 µg       | - 3 %               |
| 80                | 0,09 µg | 0 µg           | 0 %                 |                 |                 |                |                     |
| 72                | 0,23 µg | +0,01 µg       | + 5 %               | 175/104         | 0,22 µg         | 0 µg           | 0 %                 |
|                   |         |                |                     |                 |                 |                |                     |
| 100               | 0,31 µg | 0 µg           | 0 %                 | 210/155         | 0,31 µg         | 0 µg           | 0 %                 |
| 52                | 0,33 µg | -0,02 µg       | - 6 %               | 212/130         | 0,33 µg         | -0,02 µg       | - 6 %               |
|                   |         |                |                     |                 |                 |                |                     |
| 68                | 0,35 µg | -0,01 µg       | - 3 %               | 144/96          | 0,36 µg         | 0 µg           | 0 %                 |

Tabelle 3c

| <u>CA nach Angiotensin II</u> |       |                 | <u>labile essentielle Hypertoniker</u> |                 |                 |
|-------------------------------|-------|-----------------|----------------------------------------|-----------------|-----------------|
| Name:                         | Alter | RR <sub>1</sub> | Puls <sub>1</sub>                      | CA <sub>1</sub> | RR <sub>2</sub> |
| 1. Ba.W. ♂                    | 33 J. | 135/94          | 64                                     | 0,22 µg         | 158/114         |
| 2. Br.P. ♀                    | 43 J. | 136/90          | 76                                     | 0,17 µg         | 148/110         |
| 3. Ha.M. ♂                    | 32 J. | 146/98          | 80                                     | 0,19 µg         | 160/118         |
| 4. La.G. ♂                    | 54 J. | 140/88          | 96                                     | 0,45 µg         | 152/108         |
| 5. Sch.W. ♂                   | 50 J. | 132/84          | 76                                     | 0,25 µg         | 156/104         |
| 6. We.H. ♀                    | 61 J. | 152/80          | 76                                     | 0,19 µg         | 206/100         |
| 7. We.M. ♂                    | 22 J. | 142/70          | 76                                     | 0,40 µg         | 154/90          |
| 8. Wo.G. ♂                    | 58 J. | 132/80          | 80                                     | 0,09 µg         | 160/100         |
| 9. Zi.R. ♂                    | 55 J. | 124/74          | 104                                    | 0,08 µg         | 148/94          |

Tabelle 3d

|            |       |         | <u>renale Hypertoniker</u> |         |         |
|------------|-------|---------|----------------------------|---------|---------|
| 1. Bo.R. ♀ | 35 J. | 184/120 | 72                         | 0,13 µg | 216/140 |
| 2. Di.O. ♀ | 58 J. | 134/78  | 50                         | 0,06 µg | 190/98  |
| 3. Hö.E. ♀ | 64 J. | 180/90  | 56                         | 0,31 µg | 230/110 |
| 4. Ho.G. ♂ | 64 J. | 163/90  | 96                         | 0,24 µg | 192/110 |
| 5. Kr.L. ♀ | 42 J. | 156/106 | 76                         | 0,28 µg | 128/126 |
| 6. Me.B. ♀ | 57 J. | 158/102 | 80                         | 0,24 µg | 198/122 |
| 7. Mo.A. ♂ | 28 J. | 162/100 | 76                         | 0,42 µg | 164/120 |
| 8. " ♂     | "     | 150/98  | 76                         | 0,32 µg | 178/118 |
| 9. Rö.E. ♀ | 59 J. | 180/98  | 76                         | 0,11 µg | 212/118 |

Tabelle 3e

|             |       |        | <u>Hypotoniker</u> |         |        |
|-------------|-------|--------|--------------------|---------|--------|
| 1. Ba.G. ♂  | 63 J. | 105/60 | 68                 | 0,36 µg | 138/80 |
| 2. Dr.R. ♀  | 65 J. | 98/65  | 64                 | 0,09 µg | 138/85 |
| 3. Gh.A. ♂  | 33 J. | 98/62  | 64                 | 0,14 µg | 108/82 |
| 4. Sch.J. ♂ | 60 J. | 100/60 | 80                 | 0,33 µg | 132/80 |
| 5. Sch.A. ♂ | 42 J. | 102/64 | 60                 | 0,27 µg | 124/84 |
| 6. " ♂      | "     | 98/64  | 60                 | 0,10 µg | 124/84 |
| 7. Wa.A. ♂  | 45 J. | 96/66  | 56                 | 0,47 µg | 126/86 |

Legende: siehe Tabelle 3a

| Puls <sub>2</sub> | CA-Ang. | D <sub>1</sub> | D <sub>1</sub> in % | RR <sub>3</sub> | CA <sub>2</sub> | D <sub>2</sub> | D <sub>2</sub> in % |
|-------------------|---------|----------------|---------------------|-----------------|-----------------|----------------|---------------------|
| 60                | 0,22 µg | 0 µg           | 0 %                 | 132/93          | 0,22 µg         | 0 µg           | 0 %                 |
| 76                | 0,17 µg | 0 µg           | 0 %                 | 134/90          | 0,17 µg         | 0 µg           | 0 %                 |
| 76                | 0,18 µg | -0,01 µg       | - 5 %               | 145/98          | 0,19 µg         | 0 µg           | 0 %                 |
| 84                | 0,46 µg | +0,01 µg       | + 2 %               |                 |                 |                |                     |
| 72                | 0,26 µg | +0,01 µg       | + 4 %               | 146/84          | 0,23 µg         | -0,02 µg       | - 4 %               |
| 64                | 0,25 µg | +0,06 µg       | +31 %               | 174/80          | 0,23 µg         | +0,04 µg       | +20 %               |
| 64                | 0,44 µg | +0,04 µg       | +10 %               | 148/72          | 0,38 µg         | -0,02 µg       | - 5 %               |
| 76                | 0,08 µg | -0,01 µg       | -11 %               |                 |                 |                |                     |
| 78                | 0,07 µg | -0,01 µg       | -13 %               |                 |                 |                |                     |
|                   |         |                |                     |                 |                 |                |                     |
| 72                | 0,12 µg | -0,01 µg       | - 8 %               | 190/122         | 0,11 µg         | -0,02 µg       | -15 %               |
| 54                | 0,11 µg | +0,05 µg       | +84 %               |                 |                 |                |                     |
| 60                | 0,32 µg | +0,01 µg       | + 3 %               |                 |                 |                |                     |
| 88                | 0,23 µg | -0,01 µg       | - 4 %               | 165/90          | 0,24 µg         | 0 µg           | 0 %                 |
| 64                | 0,27 µg | -0,01 µg       | - 4 %               | 150/106         | 0,25 µg         | -0,03 µg       | -11 %               |
| 68                | 0,25 µg | +0,01 µg       | + 4 %               |                 |                 |                |                     |
| 68                | 0,37 µg | -0,05 µg       | -12 %               |                 |                 |                |                     |
| 72                | 0,32 µg | 0 µg           | 0 %                 | 148/98          | 0,32 µg         | 0 µg           | 0 %                 |
| 84                | 0,11 µg | 0 µg           | 0 %                 | 184/102         | 0,10 µg         | -0,01 µg       | - 9 %               |
|                   |         |                |                     |                 |                 |                |                     |
| 68                | 0,37 µg | +0,01 µg       | + 3 %               | 110/67          | 0,58 µg         | +0,20 µg       | +61 %               |
| 58                | 0,20 µg | +0,11 µg       | +122 %              |                 |                 |                |                     |
| 56                | 0,16 µg | +0,02 µg       | +14 %               | 96/65           | 0,21 µg         | +0,07 µg       | +50 %               |
| 70                | 0,42 µg | +0,09 µg       | +27 %               | 102/63          | 0,42 µg         | +0,09 µg       | +27 %               |
| 48                | 0,29 µg | +0,02 µg       | + 7 %               | 104/68          | 0,37 µg         | +0,10 µg       | +37 %               |
| 48                | 0,06 µg | -0,04 µg       | -40 %               | 102/64          | 0,24 µg         | +0,14 µg       | +140 %              |
| 52                | 0,45 µg | -0,02 µg       | - 4 %               | 96/68           | 0,72 µg         | +0,25 µg       | +53 %               |

Tabelle 4

| <u>CA nach Angiotensin II</u> |   |       | <u>nach Gaben von Guanethidin</u> |                   |                 |                 |                   |                 |
|-------------------------------|---|-------|-----------------------------------|-------------------|-----------------|-----------------|-------------------|-----------------|
| Name:                         |   | Alter | RR <sub>1</sub>                   | Puls <sub>1</sub> | CA <sub>1</sub> | RR <sub>2</sub> | Puls <sub>2</sub> | CA <sub>2</sub> |
| 1. Bo. R.                     | ♀ | 35 J. | 184/120                           | 72                | 0,13 µg         | 216/140         | 72                | 0,12 µg         |
| "                             |   | "     | 148/118                           | 72                | 0,11 µg         | 200/138         | 82                | 0,11 µg         |
| 2. Gr. H.                     | ♂ | 38 J. | 206/150                           | 88                | 0,31 µg         | 236/170         | 100               | 0,31 µg         |
| "                             |   | "     | 230/150                           | 80                | 0,18 µg         | 248/168         | 84                | 0,19 µg         |
| 3. Kr. L.                     | ♀ | 42 J. | 156/106                           | 76                | 0,28 µg         | 182/126         | 64                | 0,27 µg         |
| "                             |   | "     | 128/90                            | 70                | 0,19 µg         | 160/110         | 68                | 0,19 µg         |
| 4. La. G.                     | ♂ | 54 J. | 140/88                            | 96                | 0,45 µg         | 152/108         | 84                | 0,46 µg         |
| "                             |   | "     | 134/96                            | 80                | 0,14 µg         | 152/116         | 76                | 0,13 µg         |
| 5. Me. E.                     | ♂ | 44 J. | 182/104                           | 60                | 0,07 µg         | 220/124         | 64                | 0,07 µg         |
| "                             |   | "     | 178/100                           | 60                | 0,15 µg         | 206/120         | 58                | 0,15 µg         |
| 6. We. M.                     | ♂ | 22 J. | 142/70                            | 76                | 0,40 µg         | 154/90          | 64                | 0,44 µg         |
| "                             |   | "     | 134/80                            | 64                | 0,27 µg         | 140/100         | 68                | 0,27 µg         |

Werte in der 2. Zeile jeweils unter Guanethidin - Vorbehandlung

Legende: siehe Tabelle 3a

| D <sub>1</sub> | D <sub>1</sub> % | RR <sub>3</sub> | CA <sub>3</sub> | D <sub>2</sub> | D <sub>2</sub> % | Angio. -<br>Ver-<br>brauch | Diff.  | Diagnose           |
|----------------|------------------|-----------------|-----------------|----------------|------------------|----------------------------|--------|--------------------|
| -0,01 µg       | - 8 %            | 190/122         | 0,11 µg         | -0,02 µg       | -15 %            | 3,2 ng                     |        | renale essentielle |
| 0 µg           | 0 %              | 150/118         | 0,11 µg         | 0 µg           | 0 %              | 3,2 ng                     | 0 ng   | Hypertonie         |
| 0 µg           | 0 %              | 210/155         | 0,31 µg         | 0 µg           | 0 %              | 4,3 ng                     |        | maligne            |
| +0,01 µg       | + 6 %            | 224/150         | 0,18 µg         | 0 µg           | 0 %              | 5,4 ng                     | 1,1 ng | Hypertonie         |
| -0,01 µg       | - 4 %            | 150/106         | 0,25 µg         | -0,03 µg       | -11 %            | 10,2 ng                    |        | chroni. Glomerulo- |
| 0 µg           | 0 %              | 130/90          | 0,18 µg         | -0,01 µg       | - 5 %            | 9,2 ng                     | 1,0 ng | neph. renale       |
|                |                  |                 |                 |                |                  | 6,9 ng                     |        | Hypertonie         |
| +0,01 µg       | + 2 %            |                 |                 |                |                  |                            |        | labile essentielle |
| -0,01 µg       | - 7 %            | 134/96          | 0,13 µg         | -0,01 µg       | - 7 %            | 5,9 ng                     | 1,0 ng | Hypertonie         |
| 0 µg           | 0 %              | 180/104         | 0,06 µg         | -0,01 µg       | -14 %            | 9,5 ng                     |        | fixiert essent.    |
| 0 µg           | 0 %              | 165/100         | 0,15 µg         | 0 µg           | 0 %              | 8,9 ng                     | 0,6 ng | Hypertonie         |
| +0,04 µg       | +10 %            | 148/72          | 0,38 µg         | -0,02 µg       | - 5 %            | 7,1 ng                     |        | labile essent.     |
| 0 µg           | 0 %              | 130/80          | 0,27 µg         | 0 µg           | 0 %              | 7,5 ng                     | 0,4 ng | Hypertonie         |

## DISKUSSION

Die Ergebnisse unserer Untersuchung lassen unter den von uns gewählten Versuchsbedingungen keinen catecholamin - freisetzenden Effekt von Angiotensin am Menschen erkennen. Diese Ergebnisse stehen teilweise im Widerspruch zu tierexperimentellen Befunden, die aber auch ihrerseits nicht einheitlich sind und verschiedene Deutungen zulassen, zumal die meisten Ergebnisse auf indirekten Beobachtungen beruhen.

Als gesichert wird aber wohl allgemein angenommen, daß Angiotensin II eine direkte kontraktionsauslösende Wirkung auf die glatte Muskelzelle ausübt. Dafür spricht einmal, daß Angiotensin im Gegensatz zu den Catecholaminen an allen glattmuskulären Organen zu einer Kontraktion führt. So ruft Angiotensin an der glatten Muskulatur des Darmtraktes eine Kontraktion hervor, während die Catecholamine eine Erschlaffung induzieren (64, 22). Darüberhinaus wird die Wirkung von Angiotensin oder einer elektrischen Reizung durch gleichzeitige Gaben von Catecholaminen am Intestinum verhindert (64). ZUBERBUHLER und BOHR (125) konnten an kleinen Coronargefäßen ebenfalls eine unterschiedliche Wirkung der beiden Pressorsubstanzen nachweisen; Angiotensin führte immer zu einer - durch Noradrenalin aufhebbaren - Konstriktion, während Noradrenalin die kleinen Gefäße immer und die größeren selektiv dilatierte. Und schließlich weisen direkte Messungen der Aktionspotentiale an der Gefäßmuskulatur der A. carotis communis mit Mikroelektroden auf eine von Noradrenalin unabhängige Wirkung von Angiotensin II hin (63). Wie weit beim Menschen neben dieser direkten Wirkung von Angiotensin II auch eine indirekte über den adrenergischen Transmitter Noradrenalin angenommen werden kann, ist - auch nach unseren Ergebnissen - noch fraglich. Im einzelnen müßte dabei an drei mögliche Mechanismen gedacht werden:

1. eine direkte Stimulierung der Freisetzung von Catecholaminen aus den Speichern - zentral gesteuert oder peripher ausgelöst,
2. eine Potenzierung der Reize, die eine Catecholamin - Abgabe induzieren,
3. eine Veränderung der Ansprechbarkeit der glatten Muskelzelle auf die konstriktorische Wirkung von Adrenalin und Noradrenalin.

ad 1)

Im Tierversuch ist - wie in der Einleitung berichtet - die Freisetzung von Catecholaminen durch Angiotensin nachgewiesen. Es scheinen dabei drei verschiedene Angriffspunkte von Angiotensin möglich zu sein:

- a) an den übergeordneten autonomen Regulationszentren im zentralen Nervensystem,
- b) am Nebennierenmark und den sympathischen Ganglien und
- c) an den Noradrenalin - Speichern in den peripheren terminalen Sympathicusfasern.

ad a)

BICKERTON und BUCKLEY (7) konnten beim Hund in dem schon oben erwähnten Experiment im gekreuzten Kreislauf durch Angiotensin einen Blutdruckanstieg hervorrufen, der zweifellos auf eine Stimulierung übergeordneter Zentren zurückgeht. BUCKLEY (21) kam bei einer Wiederholung dieser Versuche zu den gleichen Ergebnissen. YU und DICKINSON (123) infundierten Angiotensin über eine A. vertebralis und fanden dabei eine vergleichsweise stärkere Gefäßreaktion als auf eine intravenöse oder intraaortale Infusion. Und LAVERTY (72) berichtete, daß die Applikation von Angiotensin auch an der vom Körperkreislauf abgetrennten Hinterpfote der Ratte zu einer Vasokonstriktion führte, solange die Extremität noch innerviert war. Vielleicht lassen sich auch die Befunde von LANDES und KUMMER (68) unter diesem Gesichtspunkt einordnen, die am Menschen fanden, daß sich der Angiotensin - Widerstandshochdruck bei künstlicher Vasodilatation (mit Priscol)

schlagartig in einen Minutenvolumenhochdruck umwandelte, was nach Ansicht der Autoren für einen Angriffspunkt an einem höheren Regulationszentrum spricht.

Diese Befunde lassen vermuten, daß dieser mögliche zentrale Effekt von Angiotensin normalerweise nicht zum Tragen kommt, sondern durch den viel stärkeren primären peripheren Angriff an der glatten Gefäßmuskulatur überdeckt wird und erst dann an Bedeutung gewinnt, wenn eine periphere Wirkung nicht möglich ist oder künstlich verhindert wird. Dafür sprechen auch die Ergebnisse nach Durchtrennung des Rückenmarkes und nach Gabe von Ganglienblockern. Bereits TIGERSTEDT und BERGMAN (115) konnten zeigen, daß eine Zerstörung des Rückenmarkes die Reninwirkung nicht beeinflußt, ein Befund, der von BUMPUS und Mitarbeitern (24) ebenfalls nachgewiesen werden konnte. Eine unveränderte oder sogar erhöhte Sensibilität auf Angiotensin nach Gabe von Ganglienblockern wird von mehreren Untersuchern angegeben (24, 75, 85).

ad b)

Die bereits oben angeführten Versuche von FELDBERG und LEWIS (35, 36), LEWIS und REIT (74) und von STASZEWSKA-BARCZAK und VANE (113) ließen indirekt einen Einfluß von Angiotensin auf die Nebennieren - Mark - Hormone - insbesondere von Adrenalin - erkennen. PEACH und Mitarbeiter (92) bestätigten diese Befunde am Hund durch eine direkte Bestimmung der Plasmacatecholamine nach Injektionen bzw. während einer Infusion von Angiotensin. Sie fanden, daß Injektionen in Dosen über  $0,5 \mu\text{g/kg KW}$  zu einer Erhöhung des Adrenalin- und Dosen über  $1,0 \mu\text{g/kg KW}$  zu einer Erhöhung der Konzentration beider Catecholamine führten. Ähnliche Verhältnisse lagen bei Dauerinfusionen vor; erst eine Dosierung über  $0,05 \mu\text{g/kg KW pro Minute}$  induzierte eine meßbare Catecholaminausschüttung.

Sie beobachteten darüberhinaus, daß der freisetzende Effekt vorwiegend Adrenalin betrifft, was bereits von FELDBERG vermutet und von

BUCKLEY (21) untersucht worden war, der in dem schon erwähnten Versuch im gekreuzten Kreislauf die Catecholaminausscheidung im Urin bestimmte und allein eine Erhöhung der Adrenalin - Ausscheidung um 50 % fand, während die Noradrenalin - Ausscheidung konstant blieb. Er nimmt auf Grund seiner Ergebnisse an, daß dieser Effekt weitgehend für Adrenalin spezifisch ist und wohl auch nur das Nebennierenmark und die sympathischen Ganglien beeinflußt. Wir möchten darüberhinaus auf Grund der Befunde von PEACH und Mitarbeitern und unserer eigenen Ergebnisse vermuten, daß diese Wirkung dosisabhängig ist. Während man im Tierexperiment mit unphysiologisch hohen Dosen arbeiten kann, ist das beim Menschen nicht möglich. Und so liegen auch unsere Maximaldosen, die wir bei Hypotonikern und renalen Hypertonikern anwandten - etwa  $0,02 \mu\text{g/kg KW}$  pro Minute - noch tief unter der Minimaldosis, die beim Hund zu einer vergleichbaren Erhöhung der Plasmacatecholamin - Konzentration führte.

Alles in allem dürfte dieser das Nebennierenmark stimulierende Effekt von Angiotensin nur eine sekundäre Bedeutung besitzen. So konnten in einer früheren Studie SALMOIRAGHI und MC CUBBIN (101) zeigen, daß eine Adrenalektomie die Ansprechbarkeit auf Angiotensin nicht reduziert.

ad c)

Verschiedene Untersuchungen an isolierten Tierorganen lassen an eine direkte Wirkung von Angiotensin auf die Freisetzung von Catecholaminen aus den Speichern in den peripheren Sympathicusfasern denken. LIEBAU und Mitarbeiter (78) fanden in den schon angeführten Versuchen an Aortenstreifenpräparaten der Ratte nach Bespülung mit Angiotensin eine signifikante Verminderung des Noradrenalingehaltes der Gefäßwand. Längere oder wiederholte Angiotensinbespülung führte zu einer Reduktion der Kontraktionen, die aber durch Noradrenalingaben aufhebbar war, nach Vorbehandlung mit Reserpin sich aber bedeutend

schneller entwickelte. Zwischen Tyramin und Angiotensin fand sich eine gekreuzte Tachyphylaxie.

Am isolierten Herzen hat Angiotensin eine signifikant positiv inotrope und chronotrope Wirkung, die normalerweise aber durch die direkte Gefäßreaktion reflektorisch maskiert wird. Während BEAULNES (4) vermutete, daß dieser Effekt wenigstens zum Teil von einer Catecholamin-Freisetzung abhängt, kamen andere Untersucher zu unterschiedlichsten Ergebnissen und Schlußfolgerungen. GROSS und Mitarbeiter (52) fanden an der Ratte nach einer dreitägigen Vorbehandlung mit Reserpin einen verminderten positiv inotropen Effekt von Angiotensin. FOWLER und HOLMES (39) dagegen beobachteten am Herz - Lungen - Präparat des Hundes auch nach Reserpin - Vorbehandlung weiterhin eine unveränderte cardiale Wirkung von Angiotensin. KOCH-WESER (66, 67) erhob die gleichen Befunde am Papillar - Muskel der Katze. Dagegen wurde die Tyramin - Wirkung durch Reserpin aufgehoben. Die  $\beta$ -rezeptoren-blockierenden Substanzen Nethalid oder Dichlorisoproterenol, die die positiv inotropen und chronotropen Wirkungen von Adrenalin hemmen, beeinflussten die Herzaktionen von Angiotensin nicht, während sie die von Tyramin reduzierten.

MC GIFF und FASY (83) konnten zeigen, daß die Gefäßwirkung von Angiotensin am Nierenpräparat des Hundes weitgehend von einem intakten autonomen Nervensystem abhängt. Akute Denervierung oder Durchtrennung des Rückenmarkes bewirkte eine Verminderung der vasculären Ansprechbarkeit auf Angiotensin. Gaben von Brethylum, Guanethidin oder Reserpin führten ebenfalls zur Wirkungsminderung.

Untersuchungen am Strombett der Extremitäten von Tieren ergaben unterschiedliche Ergebnisse. ZIMMERMAN (124) berichtete über eine Abnahme der vasomotorischen Reaktion der perfundierten Hinterpfote des Hundes auf Angiotensin nach akuter Sympathektomie, Durchtrennung des Rückenmarkes oder Gabe von Ganglienblockern. LAVERTY (72) kam an

der Hinterpfote der Ratte zu ähnlichen Ergebnissen, fand aber nach Ganglienblockern keine Wirkungsabnahme, was auch von PAGE und MC CUBBIN (90) am Hund beobachtet wurde. Und GROSS und Mitarbeiter (52) untersuchten an der Hinterpfote der Ratte Reaktionsunterschiede am nicht- und mit Ganglienblockern vorbehandelten Tier und nach akuter Sympathektomie - sie fanden keine Unterschiede im vasopressorischen Verhalten auf Angiotensin bei den drei Gruppen. - Wie weit die Ergebnisse nach Sympathektomie oder Durchtrennung des Rückenmarks beweiskräftig sind, dürfte vielleicht fraglich sein, da diese gravierenden Eingriffe unter Umständen eine Entfernung vom physiologischen Verhalten bedingen und für sich allein schon zu einer starken Gefäßirritation führen dürften. Darüberhinaus ist der Eigenart der gewählten Tierspezies und der damit gebotenen Vorsicht bei der Übertragung der Befunde Rechnung zu tragen.

Diesen in vitro- oder indirekten Untersuchungsergebnissen stehen Befunde von BUCKLEY (21) und von EULER (32) gegenüber. BUCKLEY bestimmte die Catecholamin - Konzentrationen der Niere und des Herzens an der Ratte nach Angiotensin - Infusionen und fand keinen Unterschied gegenüber Kontrolltieren. Eine einstündige Perfusion der isolierten Rattenniere mit Angiotensin führte weder zu einer Veränderung des Gesamtcatecholamin - Gehaltes noch zu intrazellulärer Neuverteilung der Amine. In Konzentrationen von 0,01 und 0,1  $\mu\text{g/ml}$  induzierte Angiotensin II nach Beobachtungen von EULER keine Freisetzung von Noradrenalin aus isolierten Nerven-Granulas des Rindes, wie es vom gleichen Autor etwa bei Tyramin (33) oder Reserpin (34) beschrieben wurde.

Gegen eine vermehrte Freisetzung von Catecholaminen aus den terminalen sympathischen Nervenendigungen sprechen auch unsere Befunde, nach denen die Plasma-Catecholamin-Konzentration während einer Angiotensin II - Infusion nicht erhöht ist. Den 8 mal beobachteten deutlichen Abfall der Plasma-Catecholamine unter der Angiotensin II - In-

fusion möchten wir eher als ein autoregulatives Verhalten des Kreislaufes als eine direkte durch das Polypeptid ausgelöste Hemmung der Noradrenalin - Freisetzung betrachten. Bei den meisten dieser Fälle (6) handelte es sich um Hypertoniker, deren Gefäßsystem nach zahlreichen Erfahrungen (61, 62, 87) gegenüber Angiotensin hypersensibel ist und schon auf kleinste Dosen mit starker Widerstandserhöhung und Blutdrucksteigerung reagiert. Wir möchten daher annehmen, daß der Versuch, die Homöostase des Blutdrucks zu wahren, über die Pressorezeptoren reflektorisch zu einer kompetitiven Hemmung der Noradrenalin - Ausschüttung führt. Ein entsprechender - nur entgegengesetzter - Mechanismus dürfte dann vielleicht dem in sechs Fällen an Hypotonikern beobachteten Anstieg der Catecholamin - Konzentration nach Absetzen der Angiotensin - Infusion zu Grunde liegen. Von einigen Untersuchern wurde am Menschen nach Angiotensin - Infusionen ein leichter Blutdruckabfall beobachtet (56); wir möchten die Befunde dahingehend deuten, daß mit der vermehrten Freisetzung von Noradrenalin eine Gegenregulation vorliegt, um bei dem an sich schon zum Kollaps neigenden Hypotoniker das Blutdruckniveau zu halten.

Gegen eine wesentliche Beteiligung des sympathischen Nervensystems bei der Angiotensinwirkung sprechen auch unsere Untersuchungen über die vasomotorische Reaktion auf die Pressorsubstanz vor und nach Guanethidinbehandlung. Wie auch andere Untersucher (62, 77) fanden wir am Menschen keine Unterschiede in der Ansprechbarkeit vor und nach Gabe des Antihypertonikums. Am intakten Tier oder an Organpräparaten werden dagegen unterschiedliche Befunde berichtet (27, 82, 83).

ad 2)

Aktionen von Angiotensin mit einer Beziehung zum sympathischen Nervensystem wären denkbar über eine Potenzierung von Reizen - pharmakologischer oder neuroelektrischer Art - die Noradrenalin freisetzen. Versuchsergebnisse, die in diese Richtung weisen, lassen sich aber

auch unter dem Aspekt einer Veränderung der Ansprechbarkeit des Erfolgsorganes auf endogenes Noradrenalin deuten und werden deshalb im nächsten Teil besprochen.

ad 3)

Ein möglicher Wirkungsmechanismus von Angiotensin mit einem Bezug zum Sympathicus wäre denkbar über eine Sensibilisierung der Gefäßmuskulatur für die konstriktorische Wirkung von Noradrenalin. Man müßte dabei einmal einen direkten Einfluß von Angiotensin auf die glatte Muskelzelle erwägen, der bei einer gewissen Angiotensin II - Konzentration sofort zum Tragen käme. Die von einigen Untersuchern gefundene erhöhte vasomotorische Reaktion auf während einer Angiotensin-Infusion appliziertes Noradrenalin könnte vielleicht so gedeutet werden. GREISMAN (48) fand bei direkter Beobachtung der Gefäße des Nagelbettes eine Hyperreaktivität auf Noradrenalin während einer Angiotensin-Infusion. BENELLI und Mitarbeiter (5) berichteten, daß Angiotensin am Ductus deferens des Meerschweinchens die durch elektrische Reizung des N. hypogastricus ausgelösten Kontraktionen verstärkte, während das Polypeptid für sich allein nicht wirksam war. Ein analoger Effekt fand sich auch am Milz - Nervenpräparat der Katze. In gleiche Richtung wiesen auch Befunde von MC CUBBIN und PAGE (91) und KANEKO und Mitarbeitern (60). Diese Untersuchungen an Hunden und Menschen zeigten, daß Injektionen von Tyramin und dem Ganglien - stimulierenden DMPP (1, 1' - dimethyl-4-phenyl Piperazinium - jodid) während einer Angiotensin-Infusion eine verstärkte Vasokonstriktion hervorriefen. Dieser potenzierende Effekt von Angiotensin II war verschieden von der direkten vasopressorischen Aktion, da er schon bei subpressorischer Dosierung des Polypeptids auftrat. Ein ähnlicher Befund wurde übrigens auch für Noradrenalin berichtet.

Wie oben angeführt, könnte man diese Ergebnisse dahingehend deuten, daß Angiotensin den Kontraktionsmechanismus der glatten Muskelzelle beeinflusst, etwa über eine selektive Permeabilitätsänderung der Zell-

membran für ein oder mehrere Ionen. So konnte READ (99) am isolierten Ratten - Uterus zeigen, daß Angiotensin die intrazelluläre Kaliumkonzentration erniedrigt und die Natriumkonzentration erhöht, was eine Veränderung des Membranpotentials im Sinne einer Depolarisierung bedeuten würde.

An eine zweite verzögerte und indirekte Beeinflussung der Kontraktibilität der glatten Muskelzelle durch Angiotensin lassen die Befunde von YU und DICKINSON (123) und von MC CUBBIN und Mitarbeitern (80) denken. Die ersten fanden am Kaninchen unter einer Dauerinfusion von Angiotensin über mehrere Tage auf Gaben des Ganglienblockers Arfonad hin einen jeweils zunehmenden Blutdruckabfall. Und die zweite Untersucherguppe erzeugte an Hunden durch eine chronische Infusion von primär subpressorischen Angiotensin - Mengen nach einiger Zeit einen Bluthochdruck, der seiner Form nach weitgehend der menschlichen labilen essentiellen Hypertonie glich. FINNERTY (37) beobachtete an drei Patienten, die 10, 12 bzw. 14 Tage eine Dauerinfusion von Angiotensin erhielten, einen kontinuierlich wachsenden Anstieg der vasomotorischen Reaktion.

Diese letzten Beobachtungen führen zu der Frage einer eventuellen Beteiligung von Angiotensin an der Genese oder Aufrechterhaltung der menschlichen essentiellen Hypertonie, wobei aber immer zu bedenken wäre, daß es sich hier nur um ein Steinchen in der "Mosaik - Theorie" des menschlichen Hochdruckes handeln könnte. Gegen eine Bedeutung von Angiotensin als pathogenetischer Faktor sprechen die von CESNIK (26) und PRÜGGER und CESNIK (98) durchgeführten Angiotensin - Bestimmungen im Serum Normo- und essentieller Hypertoniker. Sie fanden keinen Unterschied des Angiotensin - Spiegels bei beiden Gruppen. Dagegen konnten KAHN und Mitarbeiter (59) und eine Untersucherguppe um WOLF (120) bei essentiellen Hypertonikern bei zwar großer individueller Streubreite im Mittel eine aufs doppelte erhöhte Angiotensin - Konzentration nachweisen. Doch muß man wohl all diese Befunde

ziemlich vorsichtig beurteilen, da die Bestimmung von Angiotensin oder Renin im Plasma methodisch extrem schwierig ist. So fand z.B. BOUCHER (15), daß sich der Angiotensin - Gehalt im venösen und arteriellen Blut schon signifikant unterscheidet.

Dagegen lassen mehrere Untersuchungen vermuten, daß bei den essentiellen Hypertonikern - wahrscheinlich über einen genetischen Defekt - die Angiotensinase - Aktivität vermindert ist. Arbeitsgruppen um WOLF (120) und MENDLOWITZ (88) konnten zeigen, daß die Halbwertszeit von radioaktivem Angiotensin bei essentiellen Hypertonikern verlängert ist. WOOD (122) berichtete, daß das Blut normotoner jugendlicher Versuchspersonen - aber mit doppelt positiver Familienanamnese bezüglich Hypertonie - in 80 % der Fälle Angiotensin in vitro verlangsamt abbaute. Auch die Ergebnisse beim sogenannten "Angiotensin - Haut - Test" weisen darauf hin, daß essentielle Hypertoniker nicht im gleichen Maße wie Normotone befähigt sind, die vasopressorische Aktivität von Angiotensin zu neutralisieren (96). Da nach zahlreichen Untersuchungen (8, 65) die Angiotensinase im Serum von Hypertonikern gegenüber Normotonen nicht verändert ist, lassen sich die vorliegenden Ergebnisse vielleicht so deuten, daß in der Hochdruckpathogenese vielleicht ein gestörter Angiotensin-Abbau - etwa in Form eines genetischen Mangels - eine Rolle spielen könnte. Dabei brauchte nach den oben zitierten Tierexperimenten der Angiotensin - Spiegel gar nicht bis zu pressorischen Konzentrationen erhöht sein. Der Mechanismus könnte über die oben teilweise diskutierte Sensibilisierung der Gefäßmuskelzelle ablaufen.

Im einzelnen wäre dabei an eine Beteiligung des Aldosteron - Natrium - Systems zu denken. So wies GENEST (42) darauf hin, daß Angiotensin bereits in subpressorischen Dosen einen Aldosteron - stimulierenden Effekt besitzt, was die vom gleichen Autor gefundene gegenüber Normotonen ums 2 - 5-fache erhöhte Aldosteron - Ausscheidung beim essentiellen Hypertoniker erklären würde. Nach den Befunden von

FOWLER und CHOU (38) kann Aldosteron die Wirkung adrenerger Substanzen verstärken. Darüberhinaus würde ein erhöhter Aldosteron - Spiegel eine verstärkte Natrium Retention bedeuten. Zahlreiche Beobachtungen deuten darauf hin, daß Natrium ein wesentlicher Faktor bei der Aufrechterhaltung des erhöhten Blutdruckes ist. Dafür sprechen einmal die Therapieerfolge beim essentiellen Hypertoniker mit einer Natrium-armen bzw. bei der postural Hypotension mit Natrium-reicher Diät (117). TOBIAN und Mitarbeiter (116) konnten eine Erhöhung des Natrium - Gehaltes der Gefäßwand bei der renalen, DCA- und essentiellen Hypertonie nachweisen. Zu gleichen Befunden kamen WEHMEYER und LOSSE (119) an den Erythrozyten. Ein erhöhter Natrium - Gehalt der Gefäßwand führt nach ABBOUT und ECKSTEIN (1) und FURCHTGOTT und BHADRAKOM (40) zu einer Verstärkung der vasomotorischen Reaktion auf Noradrenalin. Diese Hypersensibilität auf sympathische Reize dürfte von den veränderten Elektrolytverhältnissen abhängen, die das Membranpotential der Muskelzelle beeinflussen. Hohe Membranpotentiale erschweren, niedrige begünstigen eine Kontraktion, wie BÜLBRING (22) an der glatten Colon - Muskulatur zeigen konnte. Ferner müßte man an eine Neuverteilung der Ionen an den zellulären Proteinen - speziell am Aktomyosin - denken, was ebenfalls eine Modifikation der Kontraktilität bewirken würde. Daß der vasopressorische Effekt von Angiotensin und Noradrenalin vom Natrium - Gehalt des Körpers beeinflußt wird oder sogar weitgehend von ihm abhängt, konnten AMES und Mitarbeiter (2) sowie KAPLAN und SILAH (62) am Menschen und ein Arbeitskreis um BLAIR-WEST (10) am Schaf nachweisen. Bei den Untersuchungen am Menschen führte eine Natrium-freie Diät am Normotonen zu einer verminderten Blutdruckreaktion auf die beiden vasoaktiven Substanzen, und bei essentiellen Hypertonikern zu einer Dosis - Wirkungsbeziehung, wie sie sonst bei Normotonen gefunden wird. Ebenso war auch beim Schaf der Pressoreffekt von Angiotensin - Infusionen nach Natrium - Entzug stark vermindert.

## ZUSAMMENFASSUNG

Unter der Fragestellung, ob eine Beteiligung des sympathisch - vaso-konstriktorischen Nervensystems bei der pressorischen Angiotensinwirkung, wie es nach tierexperimentellen Befunden möglich schien, beim Menschen nachweisbar ist, wurden folgende Untersuchungen durchgeführt:

Bestimmungen des Plasma - Catecholaminspiegels als Noradrenalin - Äquivalent mit einer fluorometrischen Technik vor, während und nach einer Angiotensin II - Infusion in einer Dosierung, die zur diastolischen Drucksteigerung von 20 mm Hg führte, in 65 Untersuchungen an 55 Versuchspersonen (16 Normotonen, 35 Hypertonen und 6 Hypotonen).

Dabei fand sich keine sichere Beeinflussung des Aminspiegels durch Angiotensin II. Ein Abfall während bzw. Anstieg nach der Infusion in einigen Versuchen wurde als Ausdruck gegenregulatorischen, durch das Pressorezeptorensystem vermittelten Verhaltens angesehen. Vorbehandlung mit Guanethidin führte zu keiner Wirkungsänderung von Angiotensin II.

Eine Beteiligung des sympathischen Nervensystems bei der pressorischen Angiotensinwirkung ist beim Menschen nach den vorgelegten Befunden unwahrscheinlich. Die Ergebnisse werden weiterhin diskutiert unter dem Gesichtspunkt einer möglichen pathogenetischen Bedeutung des Angiotensins für die essentielle Hypertonie.



Herrn Professor Dr. med. H. J. Kuschke danke ich für die Überlassung des Themas und für seine verständnisvolle und freundliche Unterstützung bei Problemen während der Durchführung meiner Arbeit.

Meinem verehrten klinischen Lehrer Herrn Professor Dr. med. E. Wollheim möchte ich für die Übernahme des Korreferates, sowie für die Überlassung eines Arbeitsplatzes in seiner Klinik meinen ergebensten Dank aussprechen.



## LITERATURVERZEICHNIS

- 1) ABBOUT, F.M. and J.W. ECKSTEIN: Relationship between sodium content of arteries and arterial responsiveness to sympathetic stimulation.  
*J. clin. Invest.* 44, 1025 (1965)
- 2) AMES, R.P., A.J. BORKOWSKI, A.M. SICINSKI and J.H. LARAGH: Prolonged infusions of angiotensin II and norepinephrine and blood pressure, electrolyte balance, and aldosterone and cortisol secretion in normal man and in cirrhosis with ascites  
*J. clin. Invest.* 44, 1171 (1965)
- 3) AVERHAUS, H., W. GERLACH und E. BUCHBORN: Wirkungsvergleich pressorischer Substanzen bei Gesunden.  
*Klin. Wschr.* 44, 314 (1966)
- 4) BEAULNES, A.: Effects de l'angiotensine sur le coeur.  
*Biochem. Pharmacol* 12, Suppl. 181 (1963)  
zitiert nach KOCH-WESER (67)
- 5) BENELLI, G., D. DELLA BELLA and A. GANDINI: Angiotensin and peripheral sympathetic nerve activity.  
*Brit. J. Pharmacol.* 22, 211 (1964)
- 6) BERGMANN, H.: Klinische Erfahrungen mit dem neuen Vasopressor Hypertensin.  
*Wiener med. Wschr.* 110, 148 (1960)
- 7) BICKERTON, R.K. and J.P. BUCKLEY: Evidence for a central mechanism in angiotensin induced hypertension.  
*Pro. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* 106, 834 (1961)
- 8) BIRON, P., R. LANDESMAN and J. C. HUNT: Plasma angiotensinase activity in human hypertension.  
*Nature* 204, 1096 (1964)
- 9) BLAIR-WEST, J.R., J.P. COGHLAN, D.A. DENTON, J.R. GODING, J.A. MUNRO, R.E. PETERSON and M. WINTOUR: Humoral stimulation of adrenal cortical secretion.  
*J. clin. Invest.* 41, 1606 (1962)

- 10) BLAIR-WEST, J. R.,  
J. P. COGHLAN,  
D. A. DENTON,  
J. R. GODING,  
J. A. MUNRO and  
R. D. WRIGHT: The reduction of the pressor action of  
angiotensin II in sodiumdeficient  
conscious sheep.  
Aust. J. exp. Biol. 41, 369 (1963)
- 11) BOCK, K. D.: Vergleichende Untersuchungen über die  
Wirkung von Noradrenalin und Angioten-  
sin auf das Elektrokardiogramm des  
wachen Hundes.  
Z. Kreisl. -Forsch. 49, 890 (1960)
- 12) BOCK, K. D.,  
A. DENGLER,  
H. J. KRECKE und  
G. REICHEL: Untersuchungen über die Wirkung von  
synthetischem Hypertensin II auf Elek-  
trolythaushalt, Nierenfunktion und Kreis-  
lauf beim Menschen.  
Klin. Wschr. 36, 808 (1958)
- 13) BOCK, K. D. und  
H. J. KRECKE: Die Wirkung von synthetischem Hyper-  
tensin II auf die PAH- und Inulin -  
Clearance, die renale Hämodynamik  
und die Diurese beim Menschen.  
Klin. Wschr. 36, 69 (1958)
- 14) BOCK, K. D.,  
H. J. KRECKE und  
H. M. KUHN: Untersuchungen über die Wirkung von  
synthetischem Hypertensin II auf Blut-  
druck, Atmung und Extremitätendurch-  
blutung des Menschen.  
Klin. Wschr. 36, 254 (1958)
- 15) BOUCHER, R.,  
R. VEYRAT,  
J. DE CHAMPLAIN and  
J. GENEST: New procedures for measurement of  
human plasma angiotensin and renin  
activity levels.  
Canad. med. Ass. J. 90, 194 (1964)
- 16) BRAUN-MENENDEZ, E. and  
A. C. PALADINI: Pressor polypeptides formed in vivo  
and in vitro as mediators of renal hyper-  
tension.  
Circulation, 17, 668 (1958)
- 17) BROWN, J. J.,  
D. L. DAVIES,  
A. F. LEVER and  
J. I. S. ROBERTSON: The assay of renin in single rabbit  
glomeruli.  
J. Physiol. 171, 32P (1964)

- 18) BROWN, J. J.,  
D. L. DAVIES,  
A. F. LEVER,  
R. A. PARKER and  
J. I. S. ROBERTSON:  
The assay of renin in single glomeruli  
in the normal rabbit and the appearance  
of the juxtaglomerular apparatus.  
*J. Physiol.* 176, 418 (1965)
- 19) BROWN, W. J. and  
J. E. WOOD:  
The effect of acute autonomic blockade  
upon peripheral arteriolar and venous  
responses to angiotensin in man.  
*Clin. Res.* 11, 163 (1963)
- 20) BROWN, T. C.,  
J. O. DAVIS,  
M. J. OLICHNEY and  
C. I. JOHNSTON:  
Relation of plasma renin to sodium  
balance and arterial pressure in experi-  
mental renal hypertension.  
*Circulation Res.* 18, 475 (1966)
- 21) BUCKLEY, J. P.:  
Effects of synthetic angiotensin II on  
catecholamine levels and biological  
activity.  
*Acta physiol. scand.* 65, 273 (1965)
- 22) BÜLBRING, E.:  
Correlation between membrane poten-  
tial, spike discharge and tension in  
smooth muscle.  
*J. Physiol.* 128, 120 (1955)
- 23) BUMPUS, F. M.:  
Biochemical aspects of the renin -  
angiotensin system.  
Transactions of the New York Academy  
of Sciences, Ser II, 27, 445 (1965)
- 24) BUMPUS, F. M.,  
H. SCHWARZ and  
I. H. PAGE:  
Synthesis and pharmacology of the  
octapeptide angiotenin.  
*Science*, 125, 886 (1957)
- 25) BUMPUS, F. M.,  
H. SCHWARZ and  
I. H. PAGE:  
Synthesis and properties of angiotenin.  
*Circulation*, 17, 664 (1958)
- 26) CESNIK, H.:  
Ergebnisse der Angiotensin - Bestim-  
mung beim Menschen.  
*Langenbecks Arch. klin. Chir.* 309, 157  
(1965)
- 27) CHE SU:  
Angiotensin: receptor site and effect on  
sympathetic transmission in the isolated  
pulmonary artery.  
*Fed. Proc.* 24, 2/I, 489 (1965)

- 28) DAVIES, J.O.: Adrenocortical and renal hormonal function in experimental cardiac failure. *Circulation*, 25, 1002 (1962)
  
- 29) DENGLE, H.J., H.J. KRECKE und G. BUSCH: Die Wirkung einer kombinierten Infusion von L-Noradrenalin und Angiotensin II auf die renale Wasser- und Elektrolyt-ausscheidung beim gesunden Menschen. *Klin. Wschr.* 43, 300 (1965)
  
- 30) ELLIOT, D.F. and W.S. PEART: Amino - acid sequence in a hypertensin. *Nature*, 177, 527 (1956)
  
- 31) ELLIOT, D.F. and W.S. PEART: The amino - acid sequence in a hypertensin. *Biochem. J.* 65, 246 (1957)
  
- 32) EULER, U.S. von and F. LISHAJKO: als persönliche Mitteilung zitiert in BUCKLEY, J.P. (21)
  
- 33) EULER, U.S. von and F. LISHAJKO: Release of noradrenaline from adrenergic transmitter granules by tyramine. *Experienta*, 16, 376 (1960)
  
- 34) EULER, U.S. von and F. LISHAJKO: Effect of reserpine on the release of catecholamines from isolated nerve and chromaffine granules. *Acta. Physiol. Scand.* 52, 137 (1961)
  
- 35) FELDBERG, W. and G.P. LEWIS: Release of adrenaline from cats suprarenals by bradykinin and angiotensin. *J. Physiol.* 167, 56 (1963)
  
- 36) FELDBERG, W. and G.P. LEWIS: The action of peptides on the adrenal medulla. Release of adrenaline by bradykinin and angiotensin. *J. Physiol.* 171, 96 (1964)
  
- 37) FINNERTY, F.A.: Hemodynamics of angiotensin in man. *Circulation*, 25, 255 (1962)
  
- 38) FOWLER, N.O. and N. CHOU: Potentiation of smooth muscle contraction by adrenal steroids. *Circulation Res.* 9, 153 (1961)
  
- 39) FOWLER, N.O. and J.C. HOLMES: Coronary and myocardial actions of angiotensin. *Circulation Res.* 14, 191 (1964)

- 40) FURCHGOTT, R.F. and  
S.BHADRAKOM:  
Reactions of strips of rabbit aorta to  
epinephrine, isopropylarterenol, sodium  
nitrite and other drugs.  
*J. Pharmacol. & exper. Therap.* 108,  
129 (1953)
- 41) GANONG, W.F.,  
P.J. MULROW,  
A. BORYCZKA and  
G. CERA:  
Evidence for a direct effect of angio-  
tensin II on adrenal cortex of the dog.  
*Proc. Soc. exp. Biol.* 109, 381 (1962)
- 42) GENEST, J.,  
P. BIRON, E. KOIW,  
W. NOWACZYNSKI,  
M. CHRETIEN and  
R. BOUCHER:  
Adrenocortical hormones in human  
hypertension and their relation to  
angiotensin.  
*Circulation Res.* 9, 775 (1961)
- 43) GENEST, J., E. KOIW,  
W. NOWACZYNSKI and  
Th. SANDOR:  
Study of a large steroid spectrum in  
normal subjects and hypertensive patients  
*Acta endocr.* 35, 413 (1960)
- 44) GENEST, J.,  
G. LEMIEUX,  
A. DAVIGNON,  
E. KOIW,  
W. NOWACZYNSKI and  
P. STEYERMARK:  
Aldosterone and human arterial hyper-  
tension.  
*J. clin. Invest.* 35, 706 (1956)
- 45) GERSMEYER, E. F.,  
H. SPITZBARTH und  
H. WEYLAND:  
Kreislaufuntersuchungen mit synthe-  
tischem Hypertensin II.  
*Klin. Wschr.* 36, 1061 (1958)
- 46) GOLDBLATT, H.,  
J. LYNCH,  
R. F. HANZAL and  
W. W. SUMMERVILLE:  
Studies on experimental hypertension  
I. Production of persistent elevation of  
systolic blood pressure by means of  
renal ischemia.  
*J. exp. Med.* 59, 347 (1934)
- 47) GOLDBLATT, H.,  
Y. J. KATZ and  
H. A. LEWIS:  
Studies on experimental hypertension  
XX. The bioassay of renin.  
*J. exp. Med.* 77, 309 (1943)
- 48) GREISMAN, S. E.:  
The relation of angiotonin and l-norepi-  
nephrine to essential hypertension as  
determined by the reaction of the nail-  
fold capillary bed.  
*J. exp. Med.* 103, 477 (1956)

- 49) GROSS, F.: Renin und Hypertensin, physiologische oder pathologische Wirkstoffe.  
Klin. Wschr. 36, 693 (1958)
- 50) GROSS, F.: Renin - Angiotensin - System und Hochdruck.  
Wiener klin. Wschr. 77, 609 (1965)
- 51) GROSS, F.,  
K. D. BOCK und  
H. TURRIAN: Untersuchungen über die Blutdruck-  
wirkung von Angiotensin.  
Helv. physiol. pharmacol. Acta, 19, 42  
(1961)
- 52) GROSS, M.,  
D. MONTAGUE,  
R. ROSAS and  
D. F. BOHR: Cardiac actions of vasoactive poly-  
peptides in the rat.  
Circulation Res. 16, 155 (1965)
- 53) HÄGGENDAL, J.: An improved method for fluorometric  
determination of small amounts of  
adrenaline and noradrenaline in plasma  
an tissues.  
Acta physiol. scand. 59, 242 (1963)
- 54) HARTROFT, Ph. M.: Juxtaglomerular cells.  
Circulation Res. 12, 525 (1963)
- 55) HARTROFT, Ph. M. and  
S. HARTROFT: Studies on renal juxtaglomerular cells.  
J. exp. Med. 97, 415 (1953)
- 56) HEINECKER, R.,  
K. E. ZIPF und  
H. W. LÖSCH: Vergleichende Untersuchungen über die  
Wirkung von Hypertensin und Arterenol  
auf Herz und Kreislauf.  
Z. Kreisl. - Forsch. 50, 1015 (1961)
- 57) IMHOF, P.,  
A. HÜRLIMANN und  
B. STEINMANN: Periphere Kreislaufuntersuchungen mit  
synthetischem Hypertensin II.  
Cardiologia, 34, 120 (1959)
- 58) JOHNSON, G.,  
M. HENNING and  
B. ABLAD: Studies on the mechanism of the vaso-  
constrictor effect of angiotensin II.  
Life Sc. 4, 1549 (1965)
- 59) KAHN, J. R.,  
L. T. SKEGGS,  
N. P. SHUMWAY and  
P. E. WISENBAUGH: The assay of hypertensin from the arterial  
blood of normotensive and hypertensive  
human beings.  
J. Exp. Med. 95, 523 (1952)

- 60) KANEKO, Y.,  
T. TAKEDA,  
K. NAKAJIMA and  
H. UEDA: Effect of angiotensin on the pressor  
response to tyramine in normotensive  
and hypertensive patients.  
*Circulation Res.* 19, 673 (1966)
- 61) KAPLAN, N. M. and  
J. G. SILAH: The angiotensin - infusion test.  
*New Engl. J. Med.* 271, 536 (1964)
- 62) KAPLAN, N. M. and  
J. G. SILAH: The effect of angiotensin II on the blood  
pressure in humans with hypertensive  
disease.  
*J. clin. Invest.* 43, 659 (1964)
- 63) KEATINGE, W. R.: Electrical and mechanical responses of  
vascular muscle to vasodilator agents  
and vasoactive polypeptides.  
*Circulation Res.* 18, 641 (1966)
- 64) KHAIRALLAH, P. A. and  
J. A. PAGE: Effect of adrenergic agents on responses  
of smooth muscle to angiotensin.  
*Amer. J. Physiol.* 202, 841 (1962)
- 65) KLAUS, D.: Untersuchungen über die Angiotensinase  
im Serum Gesunder und Kranker.  
*Klin. Wschr.* 40, 701 (1962)
- 66) KOCH-WESER, J.: Myocardial actions of angiotensin.  
*Circulation Res.* 14, 337 (1964)
- 67) KOCH-WESER, J.: Nature of the inotropic action of angio-  
tensin on ventricular myocardium.  
*Circulation Res.* 16, 230 (1965)
- 68) LANDES, G. und  
P. KUMMER: Das regulative Verhalten des experimen-  
tellen Hypertensinhochdruckes im Ver-  
gleich zur Hypertension.  
*Münch. med. Wschr.* 101, 184 (1959)
- 69) LANGFORD, H. G. and  
G. W. PICKERING: The action of synthetic angiotensin on  
renal function in the unanaesthetized  
rabbit.  
*J. Physiol.* 177, 161 (1965)
- 70) LARAGH, J. H.: Interrelationships between angiotensin,  
norepinephrine, epinephrine, aldosterone  
secretion, and electrolyte metabolism  
in man.  
*Circulation*, 25, 203 (1962)

- 71) LARAGH, J. H.: Hormones and the pathogenesis of congestive heart failure.  
Circulation, 25, 1015 (1962)
- 72) LAVERTY, R.: A nervously - mediated action of angiotensin in anaesthetized rats.  
J. Pharm. Pharmacol. 15, 63 (1963)
- 73) LENTZ, K. E.,  
L. T. SKEGGS,  
K. R. WOODS,  
J. R. KAHN and  
N. P. SHUMWAY: The amino - acid composition of hypertensin II and its biochemical relationship to hypertensin I.  
J. exp. Med. 104, 183 (1956)
- 74) LEWIS, G. P. and  
E. REIT: Stimulation of the superior cervical ganglion of the cat by angiotensin und bradykinin.  
J. Physiol. 176, 28P (1965)
- 75) LICHTLEN, P.,  
A. BÜHLMANN und  
F. SCHAUB: Untersuchungen über die blutdrucksteigernde Wirkung von synthetischem Hypertensin II beim normotonen Menschen.  
Cardiologia, 35, 139 (1959)
- 76) LICHTLEN, P.,  
F. SCHAUB und  
A. BÜHLMANN: Experimentelle Untersuchungen und therapeutische Erfahrungen mit Angiotensin.  
Schweiz. med. Wschr. 92, 639 (1962)
- 77) LICHTLEN, P.,  
F. SCHAUB und  
A. BÜHLMANN: Klinische und experimentelle Untersuchungen über die blutdrucksenkende Wirkung von Guanethidin.  
Dtsch. med. Wschr. 85, 1249 (1960)
- 78) LIEBAU, H.,  
A. DISTLER und  
H. B. WOLFF: Untersuchungen zur indirekten sympathomimetischen Wirkung von Angiotensin an isolierten Blutgefäßen.  
Klin. Wschr. 44, 322 (1966)
- 79) MASSON, G. M. C.,  
Ch. KASHII,  
M. MATSUNAGA and  
J. H. PAGE: Hypertensive vascular disease induced by heterologous renin.  
Circulation Res. 18, 219 (1966)
- 80) MC CUBBIN, J. W.,  
R. S. DE MOURA,  
J. H. PAGE and  
F. OLMSTED: Arterial hypertension elicited by subpressor amounts of angiotensin.  
Science, 149, 1394 (1965)

- 81) MC CUBBIN, J.W. and J.H. PAGE: Renal pressor system and neurogenic controll of arterial pressure. *Circulation Res.* 12, 553 (1963)
- 82) MC GIFF, J. C.: The relationship of the vascular activity of angiotensin II to the autonomic nervous system. *Clin. Res.* 13, 214 (1965)
- 83) MC GIFF, J. C. and Th. M. FASY: The relationship of the renal vascular activity of angiotensin II to the autonomic nervous system. *J. clin. Invest.* 44, 1911 (1965)
- 84) MEESMANN, W., W. BRAUSCH und D. HERBERG: Wirkung von Noradrenalin und Hypertensin auf die Herzdynamik und das EKG und deren Abhängigkeit vom pH des Blutes. *Verh. dtsh. Gesellsch. Kreisf. -Forsch.* 27, 309 (1961)
- 85) MEIER, R., F. GROSS, J. TRIPOD und H. TURRIAN: Pharmakologische Charakterisierung von synthetischem Hypertensin. *Experientia*, 13, 361 (1957)
- 86) MEIER, M., E. WIRZ, H. BRUNNER and W. STAMM: Effects of norepinephrine and angiotensin II - amide on coronary flow and myocardial oxygen consumption in the cat. *Cardiologia*, 47, 127 (1965)
- 87) MENDLOWITZ, M., N. E. NAFTCHI, R. L. WOLF and S. E. GITLOW: Vascular reactivity in the patient with essential hypertension and hypertension of renal origin. *J. amer. Cardiol.* 7, 680 (1962)
- 88) MENDLOWITZ, M., R. L. WOLF, S. E. GITLOW and N. E. NAFTCHI: Angiotensin II, studies in hypertension. *Circulation*, 25, 231 (1962)
- 89) PAGE, I. H. and H. P. DUSTAN: A new, potent antihypertensive drug. *J. amer. med. Ass.* 170, 1265 (1959)
- 90) PAGE, I. H. and J. W. MC CUBBIN: Mechanism by which ganglioplegics and atropine enhance cardiovascular responsiveness. *Amer. J. Physiol.* 205, 1 (1963)

- 91) PAGE, I. H. and O. M. HELMER: A crystalline pressor substance (angiotonin) resulting from the reaction between renin and renin - activator. J.exp. Med. 71, 29 (1940)
- 92) PEACH, M. J., W. H. CLINE and D. T. WATTS: Release of adrenal catecholamines by angiotensin II. Circulation Res. 19, 571 (1966)
- 93) PEART, W. S.: Composition of a hypertensin peptide. Nature, 177, 132 (1956)
- 94) PEART, W. S.: Humoral factors in essential hypertension. Verh. dtsh. Gesellsch. Kreisl. -Forsch. 28, 1 (1963)
- 95) PEART, W. S. and BROWN: Effect of angiotensin on urine flow and electrolyte excretion in hypertensive patients. Lancet, 28 Vol. 1 (1961)
- 96) PIPPIG, L. und L. NOWICKI: Untersuchungen zum Angiotensin - Hauttest. Z. Kreisl. -Forsch. 53, 587 (1964)
- 97) PLAVŠIĆ, C., OPATJA, LAMBIC: Clinical investigations with angiotensin II. Cardiologia, 44, 17 (1964)
- 98) PRÜGGER, F. und H. CESNIK: Ergebnisse der Hypertensinbestimmung beim Menschen. Wien. klin. Wschr. 77, 84 (1965)
- 99) READ, W. O.: Mechanism of action of hypertensin. Amer. J. Physiol. 182, 545 (1955)
- 100) RITTEL, W., B. ISELIN, H. KAPPELER, B. RINKER und R. SCHWYZER: Synthese von Hypertensin II - Peptiden. Angew. Chemie, 69, 179 (1957)
- 101) SALMOIRAGHI, G. C. and J. W. MC CUBBIN: Effect of adrenalectomy on pressor responsiveness to angiotonin and renin. Circulation Res. 7, 280 (1954)
- 102) SCHRÖDER, R.: Untersuchungen über die Beziehung zwischen Angiotensininfusion und Aldosteronsekretion. Klin. Wschr. 40, 752 (1962)

- 103) SCHWYZER, R.,  
B. ISELIN,  
H. KAPPELER,  
B. RINKER,  
W. RITTEL,  
H. ZUBER:                      Synthese von Hypertensin Peptiden.  
Chimia, 11, 335 (1957)
  
- 104) SHAPIRO, A. P. and  
E. KRIFCHER:                      Pressor responses to noxious stimuli  
in hypertensive patients.  
Circulation, 30, 671 (1964)
  
- 105) SKEGGS, L. T. and  
J. R. KAHN:                      Renal pressor system in hypertension.  
Circulation, 17, 658 (1958)
  
- 106) SKEGGS, L. T.,  
J. R. KAHN and  
N. P. SHUMWAY:                      The purification of hypertensin I.  
J. exp. Med. 100, 363 (1954)
  
- 107) SKEGGS, L. T.,  
J. R. KAHN and  
N. P. SHUMWAY:                      The purification of hypertensin II.  
J. exp. Med. 103, 301 (1956)
  
- 108) SKEGGS, L. T.,  
W. H. MARSH,  
J. R. KAHN and  
N. P. SHUMWAY:                      The existence of two forms of hyper-  
tensin.  
J. exp. Med. 99, 275 (1954)
  
- 109) SKEGGS, L. T.,  
J. R. KAHN and  
N. P. SHUMWAY:                      The isolation and assay of hypertensin  
from blood.  
J. exp. Med. 95, 241 (1952)
  
- 110) SKEGGS, L. T.,  
W. H. MARSH,  
J. R. KAHN and  
N. P. SHUMWAY:                      Amino - acid composition and electro-  
phoretic properties of hypertensin I.  
J. exp. Med. 102, 435 (1955)
  
- 111) SKEGGS, L. T.,  
J. R. KAHN and  
N. P. SHUMWAY:                      The preparation and function of the  
hypertensin - converting enzyme.  
J. exp. Med. 103, 295 (1956)
  
- 112) SKEGGS, L. T.,  
K. E. LENTZ,  
J. R. KAHN,  
N. P. SHUMWAY and  
K. R. WOODS:                      The amino - acid sequence of hyper-  
tensin II.  
J. exp. Med. 104, 193 (1956)

- 113) STASZEWSKA-BARCZAK, J. The release of catecholamines from the  
and J. R. VANE: adrenal medulla by peptides.  
J. Physiol. 177, 57P (1965)
- 114) THURAU, K. und Die Natriumkonzentration an den Macula  
J. SCHNERMANN: densa Zellen als regulierender Faktor  
für das Glomerulumfiltrat.  
Klin. Wschr. 43, 410 (1965)
- 115) TIGERSTEDT, R. und Niere und Kreislauf.  
P. G. BERGMAN: Scand. Arch. Physiol. 8, 223 (1898)
- 116) TOBIAN, L. and Artery wall electrolytes in renal and  
J. BINION: DCA hypertension.  
J. clin. Invest. 33, 1407 (1954)
- 117) TOBIAN, L. and A comparison of medium and high intakes  
J. MENLI: of sodium as a sole treatment for severe  
postural hypotension.  
J. clin. Invest. 44, 1105 (1965)
- 118) VENDSALU, A.: Studies on adrenaline and noradrenaline  
in human plasma.  
Acta Physiol. Scand. 49, Suppl. 173 (1960)
- 119) WEHMEYER, H. und Über den Natriumgehalt der Erythrozyten  
H. LOSSE: bei der Hypertonie.  
Verh. dtsh. Gesellsch. Kreisla. -Forsch.  
28, (1963)
- 120) WOLF, R. L., Metabolism of angiotensin II - I <sup>131</sup> in  
M. MENDLOWITZ, normotensive and hypertensive human  
S. E. GITLOW and subjects.  
N. E. NAFTCHI: Circulation, 23, 754 (1961)
- 121) WOLLHEIM, E. und Handbuch der inneren Medizin. Bd. IX/5  
J. MOELLER: Berlin-Göttingen-Heidelberg 1960
- 122) WOOD, E.: Genetic control of neutralization of angio-  
tensin and its relationship to essential  
hypertension.  
Circulation, 25, 225 (1962)
- 123) YU, R. and Neurogenetic effects of angiotensin.  
C. J. DICKINSON: Lancet, 1965 II, 1276

- 124) ZIMMERMAN, B.G.: Effect of acute sympathectomy on responses to angiotensin and norepinephrine. Circulation Res. 11, 780 (1962)
- 125) ZUBERBUHLER, R. C. and D. F. BOHR: Responses of coronary smooth muscle to catecholamines. Circulation Res. 16, 431 (1965)



## Lebenslauf

Am 21. Februar 1939 wurde ich in Ratibor/OS als Sohn des Buchbinders Alois Antonin und seiner Ehefrau Theresia, geb. Galbierz, geboren.

Von 1947 bis 1951 besuchte ich die Volksschule und von 1951 bis Herbst 1953 das humanistische Friedrichs-Gymnasium in Herford. 1953 wechselte ich auf das Missionsgymnasium St. Xaver in Bad-Driburg, wo ich im Februar 1961 die Reifeprüfung bestand. Mit dem Sommersemester 1962 begann ich das Studium der Medizin an der Universität Marburg. Dort bestand ich im April 1963 das Vorphysikum und im Oktober 1964 das Physikum. Seit dem Sommersemester 1965 studiere ich an der Universität Würzburg und beendete dort im Dezember 1967 mein Studium mit dem Medizinischen Staatsexamen.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsmittel benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Karl-Hin. Antonin





Offset-Druck Gugel, Würzburg  
Burkarderstraße 9